

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. März 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/20496 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 239/84,
A61K 31/517, A61P 7/02

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09325

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. August 2001 (13.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 43 667.6 5. September 2000 (05.09.2000) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

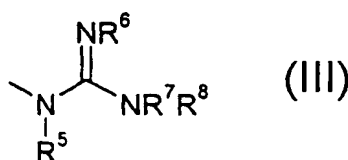
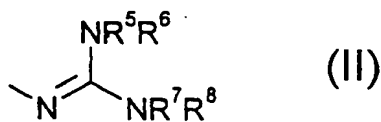
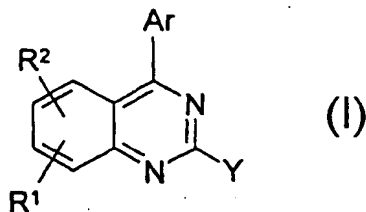
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): GERICKE, Rolf [DE/DE]; Mozartstr. 19, 64342 Seeheim (DE). BEIER, Norbert [DE/DE]; Maximilian-Kolbe-Str. 11, 64354 Reinheim (DE). WILM, Claudia [DE/DE]; Dahlienweg 24, 64291 Darmstadt (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 2-GUANIDINO-4-ARYL-QUINAZOLINE

(54) Bezeichnung: 2-GUANIDINO-4-ARYL-CHINAZOLINE



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), wherein Y represents (II) or (III) and Ar, R¹, R², R³, R⁶, R⁷ and R⁸ have the above-mentioned meaning, in addition to the salts and solvates thereof and the use thereof as NHE-3-inhibitors.

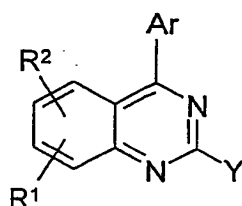
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin Y (II) oder (III) bedeutet und Ar, R¹, R², R³, R⁶, R⁷ und R⁸ die angegebene Bedeutung aufweisen, sowie deren Salze und Solvate und deren Verwendung als NHE-3-Inhibitoren.

WO 02/20496 A1

2-Guanidino-4-aryl-chinazoline

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

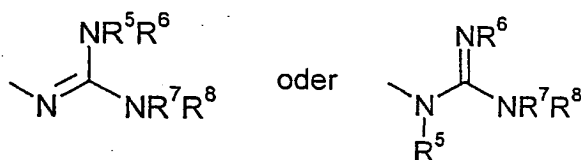
5



10

worin

Y



15

Ar

unsubstituiertes oder einfach durch R³ und/oder R⁴ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

20

R¹, R²,
R³, R⁴

jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, CF₃, OH, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NH-CO-A, NH-CO-Ph, SA, SO-A, SO₂-A, SO₂-Ph, CN, OCF₃, CO-A, CO₂H, CO₂A, CO-NH₂, CO-NHA, CO-NA₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂ oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal oder CF₃ substituiertes Phenyl

25

A

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

30

Hal

F, Cl, Br oder I

R⁵, R⁶,
R⁷, R⁸

jeweils unabhängig voneinander H, A, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal, CF₃ substituiertes Phenyl

35

bedeutet, wobei R^5 und R^7 , R^5 und R^6 , R^7 und R^8 5-7-gliedrige Ringe bilden können,

5 sowie deren Salze und Solvate, mit der Maßgabe, daß Verbindungen, worin gleichzeitig R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die Bedeutung H aufweisen und keiner der Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 OH, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NH-CO-A, NH-CO-Ph, SA, SO-A, SO₂-A, SO₂-Ph, CN, OCF₃, CO-A, CO₂H, CO₂A, CO-NH₂, CO-NHA, CO-NA₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂ oder unsubstituiertes oder
10 einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal oder CF₃ substituiertes Phenyl bedeuten, ausgenommen sind.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formel I und deren Salze und Solvate als NHE-3-Inhibitoren.

15 Andere Inhibitoren des Natrium/Protonen-Austauschers Subtyp 3 sind z.B. in der EP 0 825 178 beschrieben.

Die durch die Maßgabe ausgenommenen Verbindungen sind bereits in US 3,131,187 beschrieben, sowie deren Verwendung für andere Zwecke.

20 Chinazolinyl-guanidinderivate sind beschrieben von V.I.Shvedov et al. in Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.) 1980, 14, 532-538 oder in Khim. Farm. Zh. 1980, 14, 38-43, sowie von S.C.Bell et al. in J. Med. Pharm. Chem. 1962, 5, 63-69.

25 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

30 Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit den Natrium/Protonen-Austauscher Subtyp 3 inhibieren.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden.

35 Es ist bekannt, daß der Na⁺/H⁺-Austauscher eine Familie mit mindestens 6 unterschiedlichen Isoformen darstellt (NHE-1 bis NHE-6), die bereits alle

kloniert sind. Während der Subtyp NHE-1 ubiquitär im ganzen Körper in allen Geweben verteilt ist, werden die übrigen NHE-Subtypen selektiv in spezifischen Organen wie in der Niere oder in der Lumenwand und Kontraluminalwand des Dünndarms exprimiert. Diese Verteilung spiegelt die spezifischen Funktionen wider, denen die verschiedenen Isoformen dienen, nämlich einerseits die Regulation des intrazellulären pH-Werts und des Zellvolumens durch den Subtyp NHE-1 und andererseits die Na^+ -Aufnahme und -Wiederaufnahme in Darm und Niere durch die Isoformen NHE-2 bzw. NHE-3. Die Isoform NHE-4 wurde hauptsächlich im Magen gefunden. Die Expression von NHE-5 beschränkt sich auf Gehirn und Neuronengewebe. NHE-6 stellt diejenige Isoform dar, die den Natriumprotonenaustauscher in den Mitochondrien bildet.

Die Isoform NHE-3 wird insbesondere in der Apicalmembran der proximalen Nierentubuli exprimiert; ein NHE-3-Hemmstoff übt daher u.a. eine Nierenschutzwirkung aus.

Die therapeutische Verwendung eines selektiven Hemmstoffs für NHE-3-Isoformen ist vielseitig. NHE-3-Hemmstoffe hemmen oder verringern Gewebeschäden und Zellnekrosen nach pathophysiologischen hypoxischen und ischämischen Ereignissen, die zu einer Aktivierung der NHE-Aktivität führen, wie dies während Nierenischämie oder während der Entfernung, des Transports und der Reperfusion einer Niere bei der Nierenverpflanzung der Fall ist.

Die Verbindungen der Formel I wirken zytoprotektiv, indem sie die überschüssige Aufnahme von Natrium und Wasser in die Zellen von mit Sauerstoff unterversorgten Organen verhindern.

Die Verbindungen der Formel I wirken blutdrucksenkend und eignen sich als Arzneimittelwirkstoffe zur Behandlung der Hypertonie. Weiterhin eignen sie sich als Diuretika.

Die Verbindungen der Formel I wirken alleine oder in Verbindung mit NHE-Inhibitoren anderer Subtypspezifität antiischämisch und können verwendet werden bei Thrombosen, Atherosklerose, Gefäßspasmen, zum Schutz von Organen, z.B. Niere und Leber, vor und während Operationen, sowie bei chronischem oder akutem Nierenversagen.

Weiterhin können sie verwendet werden zur Behandlung von Schlaganfall, des Hirnödems, Ischämien des Nervensystems, verschiedenen Formen des Schocks, z.B. des allergischen, kardiologischen, hypovolaämischen oder bakteriellen Schocks, sowie zur Verbesserung des Atemantriebs bei
5 beispielsweise folgenden Zuständen: zentrale Schlafapnoen, plötzlicher Kindstod, postoperative Hypoxie und anderen Atemstörungen.

Durch die Kombination mit einem Carboanhydrase-Hemmer kann die Atmungstätigkeit weiter verbessert werden.

Die Verbindungen der Formel I wirken inhibierend auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten-Zellproliferation und der
10 Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen und können daher zur Behandlung von Krankheiten verwendet werden, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt.

Die Verbindungen der Formel I können verwendet werden gegen
15 diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen, endotheliale Disfunktion, Organhypertrophien und -hyperplasien, insbesondere bei Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie.

Ferner eignen sie sich als Diagnostika zur Bestimmung und
20 Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, der Atherosklerose, des Diabetes und proliferativer Erkrankungen.

Da die Verbindungen der Formel I auch den Spiegel der Serumlipoproteine vorteilhaft beeinflussen, können sie zur Behandlung eines erhöhten
Blutfettspiegels alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln
25 eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
30 Thrombosen, ischämischen Zuständen des Herzens, des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls, ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen und zur Behandlung von Schockzuständen.

Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen

35

Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen und zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.

5

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Fettstoffwechsels oder gestörtem Atemantrieb.

10

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ischämischer Niere, ischämischen Darmerkrankungen oder zur Prophylaxe von akuten oder chronischen Nierenerkrankungen.

15

Methoden zur Identifizierung von Substanzen, die den Natrium/Protonen-Austauscher Substyp 3 inhibieren, sind z.B. in US 5,871,919 beschrieben.

20

Die Verbindungen der Formel I sind zudem zur Behandlung von bakteriellen und parasitären Krankheiten geeignet.

25

Für alle Reste in den Verbindungen der Formel I, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Unter Hydraten und Solvaten versteht man z.B. die Hemi-, Mono- oder Dihydrate, unter Solvaten z.B. Alkoholadditionsverbindungen wie z.B. mit Methanol oder Ethanol.

30

In den vorstehenden Formeln bedeutet A Alkyl, ist linear oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-,

35

1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

5 OA bedeutet vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy oder Butoxy.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, insbesondere F, Cl oder Br.

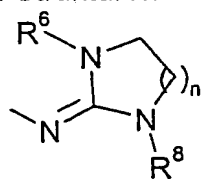
10 Vor- und nachstehend bedeutet Ph einen unsubstituierten Phenylrest, sofern nichts anderes angegeben wurde.

Ar bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes Phenyl oder Naphthyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methoxy, Ethoxy, 15 Propoxy, Butoxy oder CF₃ monosubstituiertes Phenyl oder Naphthyl. Besonders bevorzugt bedeutet Ar unsubstituiertes oder durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy oder CF₃ monosubstituiertes Phenyl.

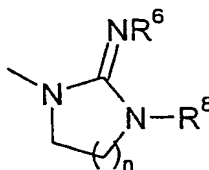
20 R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ bedeuten bevorzugt gleichzeitig H oder unabhängig voneinander H oder A, das wie oben angegeben definiert ist.

Sofern R⁵ und R⁷ gemeinsam einen Ring bilden, nimmt Y bevorzugt eine der folgenden Strukturen an:

25



oder

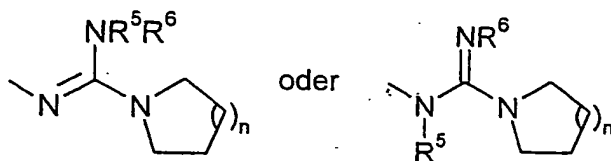


30

worin R⁶ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung aufweisen und n 1, 2 oder 3, bevorzugt 1 oder 2 bedeutet.

Sofern R⁷ und R⁸ gemeinsam einen Ring bilden, nimmt Y bevorzugt eine der folgenden Strukturen an:

35

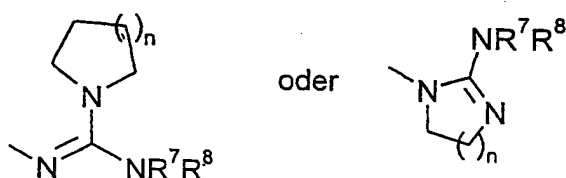


5

worin R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung aufweisen und n 1, 2 oder 3, bevorzugt 1 oder 2 bedeutet.

10

Sofern R^5 und R^6 gemeinsam einen Ring bilden, nimmt Y bevorzugt eine der folgenden Strukturen an:



15

worin R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung aufweisen und n 1, 2 oder 3, bevorzugt 1 oder 2 bedeutet.

20

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat sowie deren Verwendung. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ie ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

25

in Ia R^1 H, OH, OA, SA oder Hal, insbesondere H, OH, OCH₃ oder CH₃

bedeutet;

30

in Ib R^1 H, OH, OA, SA oder Hal, insbesondere H, OH, OCH₃ oder CH₃

R^2 H, Hal, OH, A, NH₂, NO₂ oder CN, insbesondere H, Cl, OH, CH₃ oder NH₂.

35

bedeuten;

5	in Ic	R^1	H, OH, OA, SA oder Hal, insbesondere H, OH, OCH ₃ oder CH ₃
		R^2	H, Hal, OH, A, NH ₂ , NO ₂ oder CN, insbesondere H, Cl, OH, CH ₃ oder NH ₂ .
		Ar	Phenyl
		bedeuten;	
10	in Id	R^1	H, OH, OA, SA oder Hal, insbesondere H, OH, OCH ₃ oder CH ₃
		R^2	H, Hal, OH, A, NH ₂ , NO ₂ oder CN, insbesondere H, Cl, OH, CH ₃ oder NH ₂ .
15		Ar	Phenyl
		R^3	H, A, NH ₂ oder SA, insbesondere H oder CH ₃
		bedeuten;	
20	in Ie	R^1	H, OH, OA, SA oder Hal, insbesondere H, OH, OCH ₃ oder CH ₃
		R^2	H, Hal, OH, A, NH ₂ , NO ₂ oder CN, insbesondere H, Cl, OH, CH ₃ oder NH ₂ .
25		Ar	Phenyl
		R^3	H, A, NH ₂ oder SA, insbesondere H oder CH ₃
		R^4	H, Hal, NH ₂ , oder NO ₂ insbesondere H oder NH ₂

30 Weiterhin bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I sowie deren Salze und Solvate, worin R gleichzeitig H, Ar Phenyl und mindestens einer der Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 eine der folgenden Bedeutungen aufweist:
 OH, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NH-CO-A, NH-CO-Ph, SA, SO-A, SO₂-A, SO₂-Ph, CN, OCF₃, CO-A, CO₂H, CO₂A, CO-NH₂, CO-NHA, CO-NA₂, SO₂NH₂,
 35 SO₂NHA, SO₂NA₂ oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal, CF₃ substituiertes Phenyl. Von diesen Verbindungen sind

diejenigen besonders bevorzugt, deren Rest R^1 Cl, insbesondere in der Position 6, bedeutet und solche Verbindungen, deren Rest R^3 Methyl, insbesondere in der Position 4', bedeutet.

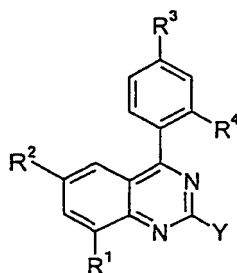
5. Außerdem bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I sowie deren Salze und Solvate, worin die Reste R^5 , R^6 , R^7 , R^8 gleichzeitig die Bedeutung H aufweisen. Von diesen Verbindungen sind diejenigen besonders bevorzugt, deren Rest R^1 Cl, insbesondere in der Position 6, bedeutet und solche Verbindungen, deren Rest R^3 Methyl, insbesondere in der Position 4', bedeutet sowie solche Verbindungen, deren Rest R^4 NH_2 , insbesondere in der Position 2', bedeutet.

Verbindungen der Formel I, deren Rest R^3 Methyl, insbesondere in der Position 4', bedeutet weisen eine besonders ausgeprägte Selektivität der Bindung an den NHE-3-Rezeptor auf.

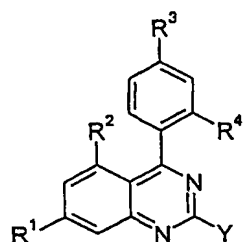
Verbindungen der Formel I, deren Rest R^4 NH_2 , insbesondere in der Position 2', bedeutet zeigen eine besonders gute Löslichkeit in wässrigen Lösungen.

Verbindungen der Formel I, worin R^1 H, R^2 Cl in 6-Position und R^3 Methyl in 4'-Position bedeutet sind bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, deren Rest R^4 zusätzlich NH_2 in 2'-Position bedeutet.

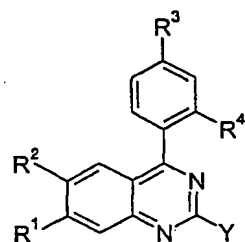
Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formeln If bis Ik:



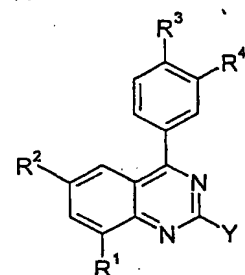
If



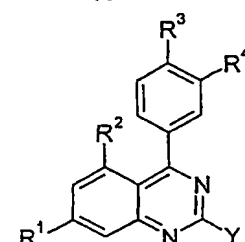
Ig



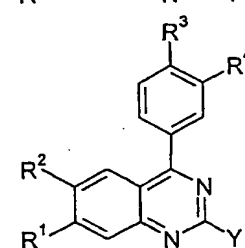
Ih



Ii



Ij



Ik

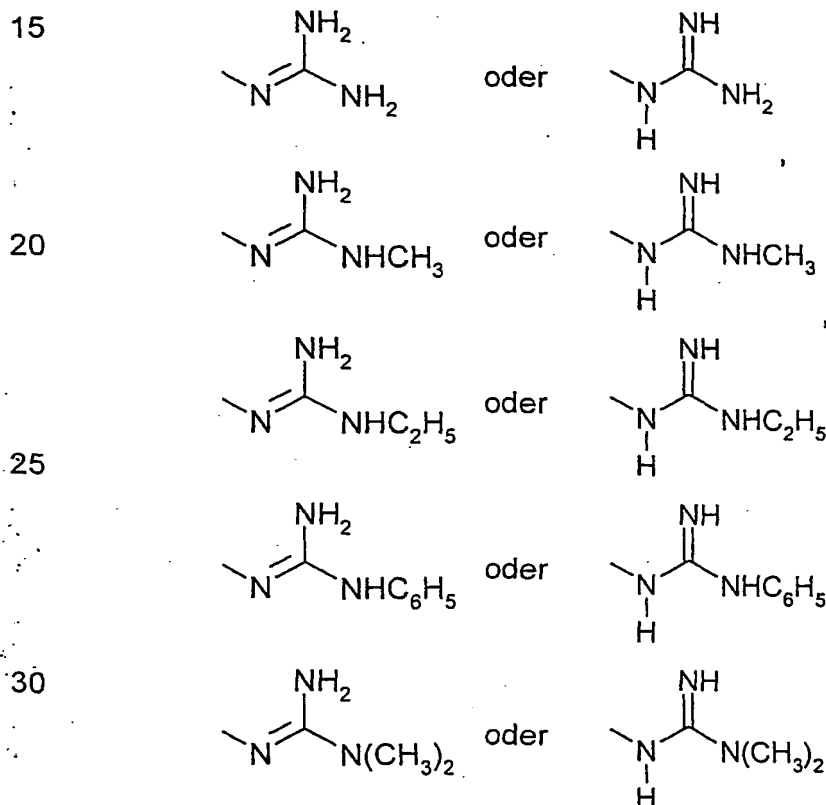
worin R¹, R², R³, R⁴ und Y die oben angegebene Bedeutung aufweisen und R¹ bevorzugt H, OH, OA, SA, oder F, insbesondere H, OH, OCH₃ oder CH₃ bedeutet. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R¹ in den Formeln If bis Ik H.

R^2 bedeutet bevorzugt H, Cl, A, NH_2 , NO_2 , SCH_3 , $SOCH_3$, SO_2CH_3 , OCH_3 , OH, CN, CF_3 , OCF_3 oder F, insbesondere H, Cl, F, Br, OH, CH_3 , NO_2 oder NH_2 , Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^2 in den Formeln If bis Ik Cl.

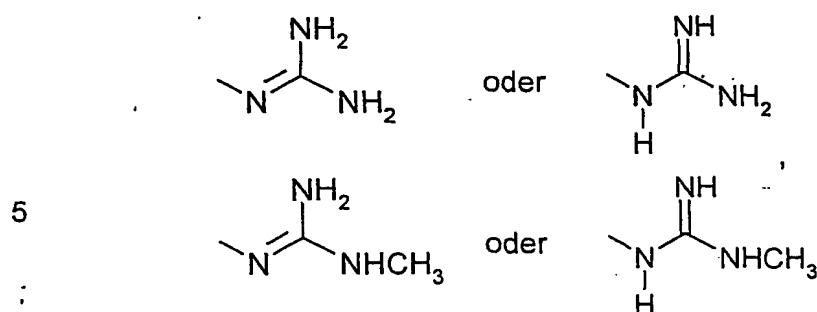
5 R^3 bedeutet bevorzugt H, Cl, A, NH_2 , NO_2 , SCH_3 , CN, C_2H_5 , OCF_3 oder C_6H_5 , insbesondere H, A oder CH_3 . Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^3 in den Formeln If bis Ik CH_3 .

10 R^4 bedeutet bevorzugt H, F, NH_2 oder NO_2 ; insbesondere H oder NH_2 . Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^4 in den Formeln If bis Ik NH_2 .

Y weist in den Formeln If bis Ik die oben angegebene Bedeutung auf. Vorzugsweise nimmt Y darin eine der folgenden Bedeutungen an:



35 Insbesondere bevorzugt weist Y eine der folgenden Bedeutungen auf:



10 Weiterhin sind folgende Verbindungen I1 bis I10 sowie deren Salze und Solvate besonders bevorzugt:

- 15
- | | |
|---|-----|
| N-(6-Chlor-4-phenyl-chinazolin-2-yl)-N'-methyl-guanidin | I1 |
| N-(6-Chlor-4-p-tolyl-chinazolin-2-yl)-N'-methyl-guanidin | I2 |
| N-[6-Chlor-4-(2-nitro-phenyl)-chinazolin-2-yl]-N'-methyl-guanidin | I3 |
| N-[4-(2-Amino-phenyl)-6-chlor-chinazolin-2-yl]-N'-methyl-guanidin | I4 |
| N-[6-Chlor-4-(4-methyl-2-nitro-phenyl)-chinazolin-2-yl]-N'-methyl-guanidin | I5 |
| 20 N-[4-(2-Amino-4-methyl-phenyl)-6-chlor-chinazolin-2-yl]-N'-methyl-guanidin | I6 |
| N-[6-Chlor-4-(2-nitro-phenyl)-chinazolin-2-yl]-guanidin | I7 |
| N-[4-(2-Amino-phenyl)-6-chlor-chinazolin-2-yl]-guanidin | I8 |
| 25 N-[6-Chlor-4-(4-methyl-2-nitro-phenyl)-chinazolin-2-yl]-guanidin | I9 |
| N-[4-(2-Amino-4-methyl-phenyl)-6-chlor-chinazolin-2-yl]-guanidin | I10 |

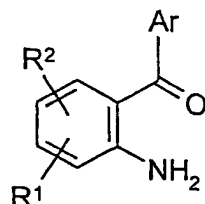
30 Die Hydrochloride und p-Toluolsulfonate der Verbindungen der Formeln I1 bis I10 sind ganz besonders bevorzugt.

35 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die ge-

nannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

5 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

10 Die 2-Guanidino-4-aryl-chinazoline der Formel I werden vorzugsweise hergestellt, indem man o-Aminophenylketone oder o-Aminonaphthylketone der Formel II



II

20 worin R¹, R² und Ar die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit 1-Cyanguanidin oder einem entsprechend N-alkylierten oder N-arylierten 1-Cyanguanidin der Formel NC-Y umgesetzt, worin Y die oben angegebene Bedeutung aufweist.

25 Die Umsetzung kann in einem inerten Lösungsmittel erfolgen.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, 30 n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder 35 Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure

oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol;
Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Vorzugsweise wird DMF, Wasser oder ein Alkohol verwendet.

5 Ganz besonders bevorzugt wird die Reaktion ohne ein Lösungsmittel, d.h.
in der Schmelze, bei Temperaturen zwischen 100 und 200° C
durchgeführt.

10 Von Vorteil ist die Anwesenheit eines sauren Katalysators wie AlCl_3 , TiCl_4 ,
p-Toluolsulfonsäure, BF_3 , Essigsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, POCl_3
oder Phosphorpentoxid.

Eine bevorzugte Variante besteht darin, daß einer der Reaktanden bereits
als Salz, z.B. als Hydrochlorid, eingesetzt wird.

15 Eine weitere wertvolle Methode zur Herstellung der Verbindungen der
Formel I besteht darin, daß man anstatt einer Verbindung der Formel NC-Y
eine Verbindung der Formel III



20 worin

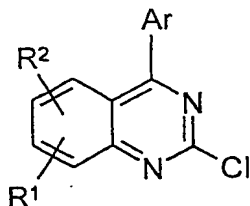
X -S-Alkyl, -S-Aryl, -O-Alkyl oder -OAryl

und Alkyl vorzugsweise die oben angegebene Bedeutung von A und Aryl
die obenangegebene Bedeutung von Ar aufweist,
mit einer Verbindung der Formel II umsetzt.

25

Schließlich können die Verbindungen der Formel I durch Umsetzung von
2-Chlor-4-arylchinazolinen der Formel IV

30



IV

35

worin Ar, R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel HY hergestellt werden, worin Y die oben angegebene Bedeutung aufweist. Besonders bevorzugt bedeutet HY Guanidin.

5 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-
additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äqui-
valenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel
wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kom-
10 men insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche
Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.
Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwas-
serstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Ortho-
phosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere
15 aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische
ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B.
Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure,
Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure,
Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascor-
binsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure,
20 Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-
Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefel-
säure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate,
können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel
I verwendet werden.

25 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen
der Formel I als NHE-3-Inhibitoren und/oder ihrer physiologisch
unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen,
insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen
30 mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger-
oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder
mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht
werden.

35

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens einen NHE-3-Inhibitor der Formel I und/oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

- 5 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline.
- 10 Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder, oder transdermal in Patches.
- 15 Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.
- 20 Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.
- 25 Als pharmazeutische Zubereitung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z.B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffs der Formel I in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel.
- 30 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate können zur Behandlung und/oder Prophylaxe der oben beschriebenen Krankheiten oder Krankheitszuständen verwendet werden.
- 35 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 100 mg, insbesondere zwischen 1 und 10 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche

Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,001 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Beispiele:

Beispiel 1:

Eine Mischung aus 1.00 g 2-Amino-5-chlor-2'-nitrobenzophenon, 0.60 g 1-Cyanguanidin und 2.00 g p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat wurde für 2 h bei 150°C geschmolzen. Die erkaltete Schmelze wurde mit Methanol versetzt und für 30 min. bei 65°C gerührt. Der nach Filtration erhaltene Rückstand wurde verworfen und das Filtrat mit Wasser versetzt. Anschließend stellte man die Lösung alkalisch und extrahierte mit Ethylacetat. Der Extrakt wurde eingengt und aus Acetonitril kristallisiert, wodurch die freie Base N-[6-Chlor-4-(2-nitro-phenyl)-chinazolin-2-yl]-guanidin erhalten wurde.

Zur Bildung des Säureadditionssalzes wurde die Base in Methanol gelöst, die Mischung mit HCl-haltigem Isopropanol angesäuert und das Lösungsmittel anschließend entfernt. Kristalle des N-[6-Chlor-4-(2-nitro-phenyl)-chinazolin-2-yl]-guanidiniumchlorids konnten aus Acetonitril erhalten werden.

Beispiel 2:

1.20 g N-(5-Methoxy-4-phenyl-chinazolin-2-yl)-guanidiniumchlorid wurden mit 8.00 g Pyridiniumchlorid für 6 h bei 170°C gerührt. Anschließend wurde die erkaltete Schmelze mit 20 ml einer Na₂S₂O₄-Lösung behandelt. Der erhaltene Niederschlag wurde isoliert, in Methanol gelöst und die Lösung mit HCl-haltigem Isopropanol angesäuert. Nach Entfernung des Lösungsmittels kristallisierte man den Rückstand aus Acetonitril, wodurch

N-(5-Hydroxy-4-phenyl-chinazolin-2-yl)-guanidiniumchlorid erhalten wurde (Fp. 310°C).

Beispiel 3:

5 Eine Mischung aus 3.01 g 2-Amino-5-chlorbenzophenon, 2.55 g N-Cyan-N'-methylguanidin und 7.42 g p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat wurde für 2 h bei 150 bis 160°C in der Schmelze gerührt. Die erkaltete Schmelze wurde mit Methanol versetzt und für 30 min. bei 65°C gerührt. Der nach
10 Filtration erhaltene Rückstand wurde verworfen, das Filtrat mit Wasser und Ethylacetat versetzt und erneut für 30 min. bei 65°C gerührt. Anschließend ließ man unter Rühren im Eisbad auskristallisieren, wodurch N-(6-Chlor-4-phenyl-chinazolin-2-yl)-N'-methyl-guanidinium-p-toluolsulfonat erhalten wurde (Fp. 268 – 269°C).

15 Beispiel 4:

300 mg N-[6-Chlor-4-(2-nitro-phenyl)-chinazolin-2-yl]-guanidinium-p-toluolsulfonat wurden in 50 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 300 mg Raney-Nickel bei RT innerhalb von 21 h unter normalem Druck hydriert. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wurde N-[6-
20 Chlor-4-(2-amino-phenyl)-chinazolin-2-yl]-guanidinium-p-toluolsulfonat aus dem Filtrat erhalten. (Fp. 250°C).

Beispiel 5:

25 Eine Mischung aus 0.350 g N-(6-Methylsulfanyl-4-phenyl-chinazolin-2-yl)-guanidiniumchlorid und 0.140 g Natriumperborat-Trihydrat in 5 ml Essigsäure wurde für für 30 min. bei 80°C gerührt. Anschließend wurde die Lösung eingeeengt und mit Wasser versetzt. Die wäßrige Lösung wurde auf pH 12 eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Durch Einengen des Extrakts erhielt man N-(6-Methansulfanyl-4-phenyl-chinazolin-2-yl)-guanidin
30 in kristalliner Form (Fp. 175 - 180°C).

Beispiel 6:

35 Eine Mischung aus 1.200 g N-(6-Methylsulfanyl-4-phenyl-chinazolin-2-yl)-guanidiniumchlorid und 0.154 g Natriumperborat-Trihydrat in 5 ml Essigsäure wurde für 1 h bei 80°C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und mit Wasser versetzt. Die erhaltene

Lösung wurde auf pH 12 eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Durch Einengen des Extrakts erhielt man N-(6-Methansulfonyl-4-phenyl-chinazolin-2-yl)-guanidin in kristalliner Form (Fp. 180 - 185°C).

Zur Bildung des Säureadditionssalzes wurden 0.80 g N-(6-Methansulfonyl-4-phenyl-chinazolin-2-yl)-guanidin mit einer wäßrigen 1 N-HCl-Lösung behandelt und die erhaltenen Kristalle aus Ethanol umkristallisiert.

Beispiel 7:

2.70 g des Hydrochlorids von 2-Amino-5-chlorbenzophenon und 1.70 g N-Cyan-N',N''-dimethyl-guanidin wurden gemischt und für 3 h auf 150°C erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Methanol aufgenommen und filtriert. Das Filtrat engte man ein. Der Rückstand wurde aus einer Mischung von Isopropanol und Diethylether umkristallisiert, wodurch N-(6-Chlor-4-phenyl-chinazolin-2-yl)-N',N''-dimethyl-guanidiniumchlorid erhalten wurde (Fp. 264 - 267°C).

Beispiel 8:

Eine Mischung aus 500 mg 2-Amino-5-chlor-2'-nitrobenzophenon, 406 mg N-Cyan-N'-ethylguanidin und 1.03 g p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat wurde für 2 h bei 150 bis 160°C in der Schmelze gerührt und wie in Beispiel 3 aufgearbeitet, wodurch N-[6-Chlor-4-(2-nitro-phenyl)-chinazolin-2-yl]-N'-ethyl-guanidinium-p-toluolsulfonat erhalten wurde (Fp. 298 - 300°C).

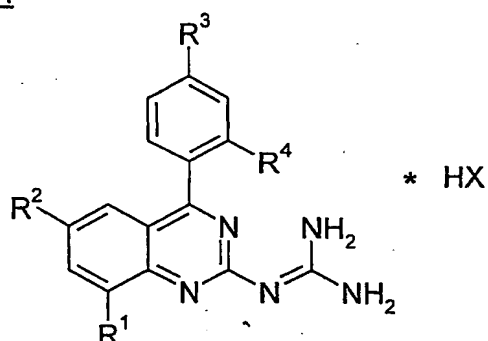
Beispiel 9:

Eine Mischung aus 500 mg 2-Amino-5-chlor-2'-nitrobenzophenon, 580 mg N-Cyan-N-phenylguanidin und 1.03 g p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat wurde für 2 h bei 150 bis 160°C in der Schmelze gerührt und wie in Beispiel 3 aufgearbeitet, wodurch N-[6-Chlor-4-(2-nitro-phenyl)-chinazolin-2-yl]-N'-phenyl-guanidinium-p-toluolsulfonat erhalten wurde (Fp. 261-263°C).

Analog zu den oben angegebenen Verfahren wurden unter Verwendung der entsprechenden Vorstufen die folgenden als NHE-3-Inhibitoren bevorzugten Säureadditionssalze erhalten:

Im Folgenden bedeutet pTsOH p-Toluolsulfonsäure.

Beispiele 10 – 101:

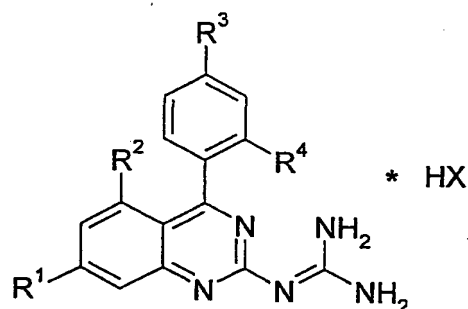


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX	
(10)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	pTsOH	
(11)	H	Cl	CH ₃	SO ₂ CH ₃	HCl	
(12)	H	Cl	C ₂ H ₅	SO ₂ CH ₃	HCl	
(13)	H	Cl	OCH ₃	SO ₂ CH ₃	HCl	
(14)	H	Cl	NO ₂	H	pTsOH	
(15)	H	Cl	NH ₂	H	pTsOH	(Fp. 260-266°C)
(16)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	H	pTsOH	
(17)	H	Cl	H	NH ₂	HCl	
(18)	H	Cl	CH ₃	NH ₂	pTsOH	(Fp. 211-214°C)
(19)	H	Cl	C ₂ H ₅	NH ₂	HCl	
(20)	H	Cl	OCH ₃	NH ₂	HCl	
(21)	H	Cl	NO ₂	NH ₂	HCl	
(22)	H	Cl	NH ₂	NH ₂	HCl	
(23)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NH ₂	HCl	
(24)	H	Cl	H	NHCH ₃	HCl	
(25)	H	Cl	CH ₃	NHCH ₃	HCl	
(26)	H	Cl	C ₂ H ₅	NHCH ₃	HCl	
(27)	H	Cl	OCH ₃	NHCH ₃	HCl	

	(28)	H	Cl	NO ₂	NHCH ₃	HCl	
	(29)	H	Cl	NH ₂	NHCH ₃	HCl	
	(30)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NHCH ₃	HCl	
	(31)	H	Cl	H	N(CH ₃) ₂	HCl	
5	(32)	H	Cl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(33)	H	Cl	C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(34)	H	Cl	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(35)	H	Cl	NO ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(36)	H	Cl	NH ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	
10	(37)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(38)	H	Cl	H	OH	HCl	
	(39)	H	Cl	CH ₃	OH	HCl	
	(40)	H	Cl	C ₂ H ₅	OH	HCl	
	(41)	H	Cl	OCH ₃	OH	HCl	
15	(42)	H	Cl	NO ₂	OH	HCl	
	(43)	H	Cl	NH ₂	OH	HCl	
	(44)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	OH	HCl	
	(45)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	CH ₃	HCl	
	(46)	H	Cl	H	CN	HCl	(Fp. >350°, Zersetzung)
20	(47)	H	Cl	C ₂ H ₅	SO ₂ NH ₂	HCl	
	(48)	H	Cl	OCF ₃	CH ₃	HCl	
	(49)	H	Cl	NO ₂	CH ₃	HCl	
	(50)	H	Cl	NH ₂	CH ₃	HCl	
25	(51)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	CH ₃	HCl	
	(52)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH	(Fp. 313-315°C)
	(53)	H	Cl	NO ₂	H	HCl	(Fp. 346°C)
	(54)	H	H	NH ₂	H	HCl	
	(55)	H	H	NH ₂	CH ₃	HCl	
30	(56)	H	Cl	CH ₃	CO-NH ₂	HCl	
	(57)	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	pTsOH	
	(58)	H	Cl	OH	F	pTsOH	
	(59)	H	Cl	F	SCH ₃	HCl	
	(60)	H	Br	H	CONH ₂	pTsOH	
35	(61)	H	Br	CO-NH ₂	F	pTsOH	
	(62)	H	NO ₂	H	H	pTsOH	(Fp. 317-320°C)

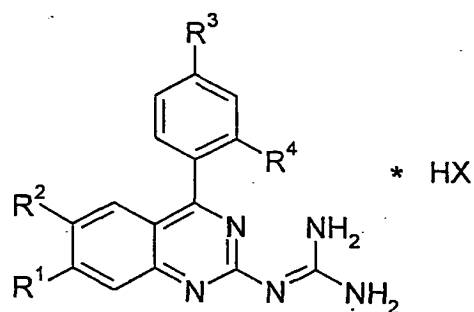
	(63)	H	OCH ₃	H	OCF ₃	pTsOH	
	(64)	H	OH	H	H	HCl	(Fp. 333°C)
	(65)	H	NH ₂	H	H	HCl	(Fp. 290-296°C)
	(66)	H	SCH ₃	H	H	HCl	(Fp. 234-238°C)
5	(67)	H	CH ₃	CN	CO-NH ₂	pTsOH	
	(68)	H	C ₆ H ₅	H	H	pTsOH	(Fp. 188°C)
	(69)	H	CF ₃	SOCH ₃	H	HCl	
	(70)	H	OCF ₃	H	H	HCl	(Fp. 255-259°C)
	(71)	H	CN	H	H	HCl	(Fp. 330°C)
10	(72)	H	F	H	SOC ₂ H ₅	pTsOH	
	(73)	H	SOCH ₃	H	H	pTsOH	
	(74)	H	SO ₂ CH ₃	H	H	pTsOH	
	(75)	H	Cl	CN	H	HCl	(Fp. 344°C)
	(76)	NH ₂	Cl	Cl	Cl	HCl	
15	(77)	H	Cl	H	OCF ₃	pTsOH	(Fp. 274-277°C)
	(78)	H	Cl	OCF ₃	H	HCl	(Fp. 310-315°C)
	(79)	Cl	Cl	CH ₃	OH	HCl	
	(80)	Cl	H	NH ₂	H	HCl	
	(81)	Cl	H	NH ₂	CH ₃	HCl	
20	(82)	CH ₃	Cl	CH ₃	CO ₂ H	HCl	
	(83)	C ₆ H ₅	Cl	CH ₃	F	HCl	
	(84)	OH	CO-NH ₂	H	H	pTsOH	
	(85)	Cl	H	H	SCH ₃	pTsOH	
	(86)	H	Cl	Cl	SCH ₃	pTsOH	
25	(87)	SCH ₃	H	H	H	HCl	(Fp. 303-306°C)
	(88)	H	F	CH ₃	CN	HCl	
	(89)	H	Cl	SCH ₃	H	HCl	(Fp. 324-327°C)
	(90)	CH ₃	H	CN	H	HCl	
	(91)	H	Cl	C ₆ H ₅	H	HCl	(Fp. 200°C)
30	(92)	H	Cl	CH ₃	NO ₂	pTsOH	(Fp. 210-214°C)
	(93)	H	H	Br	SO ₂ CH ₃	pTsOH	
	(94)	H	H	OCH ₃	OCF ₃	pTsOH	
	(95)	H	Cl	H	CN	HCl	(Fp. >350°C, Zersetzung)
35	(96)	H	Cl	C ₂ H ₅	NH ₂	pTsOH	(Fp. >257°C, Zersetzung)

	(97)	H	Cl	CF ₃	NO ₂	pTsOH	(Fp. 304-308°C)
	(98)	H	Cl	C ₂ H ₅	NO ₂	pTsOH	(Fp. 286-287°C)
	(99)	H	Cl	SOCH ₃	H	HCl	(Fp. 322-324°C)
	(100)	H	Cl	CF ₃	NH ₂	pTsOH	(Fp. >232°C)
5	(101)	H	Cl	N(C ₂ H ₅) ₂	H	HCl	(Fp. 200°C)

Beispiele 102 – 154:

		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX
	(102)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	pTsOH
	(103)	H	Cl	CH ₃	SO ₂ CH ₃	HCl
20	(104)	H	Cl	C ₂ H ₅	SO ₂ CH ₃	HCl
	(105)	H	Cl	OCH ₃	SO ₂ CH ₃	HCl
	(106)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
	(107)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
25	(108)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	H	HCl
	(109)	H	Cl	H	NH ₂	HCl
	(110)	H	Cl	CH ₃	NH ₂	HCl
	(111)	H	Cl	C ₂ H ₅	NH ₂	HCl
	(112)	H	Cl	OCH ₃	NH ₂	HCl
30	(113)	H	Cl	NO ₂	NH ₂	HCl
	(114)	H	Cl	NH ₂	NH ₂	HCl
	(115)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NH ₂	HCl
	(116)	H	Cl	H	NHCH ₃	HCl
	(117)	H	Cl	CH ₃	NHCH ₃	HCl
35	(118)	H	Cl	C ₂ H ₅	NHCH ₃	HCl
	(119)	H	Cl	OCH ₃	NHCH ₃	HCl
	(120)	H	Cl	NO ₂	NHCH ₃	HCl

	(121)	H	Cl	NH ₂	NHCH ₃	HCl
	(122)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NHCH ₃	HCl
	(123)	H	Cl	H	N(CH ₃) ₂	HCl
	(124)	H	Cl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl
5	(125)	H	Cl	C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	HCl
	(126)	H	Cl	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl
	(127)	H	Cl	NO ₂	N(CH ₃) ₂	HCl
	(128)	H	Cl	NH ₂	N(CH ₃) ₂	HCl
	(129)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	HCl
10	(130)	H	Cl	H	OH	HCl
	(131)	H	Cl	CH ₃	OH	HCl
	(132)	H	Cl	C ₂ H ₅	OH	HCl
	(133)	H	Cl	OCH ₃	OH	HCl
	(134)	H	Cl	NO ₂	OH	HCl
15	(135)	H	Cl	NH ₂	OH	HCl
	(136)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	OH	HCl
	(137)	H	Cl	SCH ₃	CH ₃	HCl
	(138)	H	Cl	CH ₃	CH ₃	HCl
	(139)	H	Cl	C ₂ H ₅	CH ₃	HCl
20	(140)	H	Cl	OCH ₃	CH ₃	HCl
	(141)	H	Cl	NO ₂	CH ₃	HCl
	(142)	H	Cl	NH ₂	CH ₃	HCl
	(143)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	CH ₃	HCl
	(144)	H	OCF ₃	NH ₂	H	HCl
25	(145)	H	OCF ₃	NH ₂	CH ₃	HCl
	(146)	H	OCH ₃	SO ₂ CH ₃	SO ₂ CH ₃	pTsOH
	(147)	H	OH	H	H	pTsOH
	(148)	Cl	OCH ₃	NH ₂	H	HCl
	(149)	Cl	Cl	NH ₂	CH ₃	HCl
30	(150)	OCH ₃	SCH ₃	H	H	pTsOH
	(151)	OH	H	H	H	HCl (Fp. 326°C)
	(152)	Cl	F	H	CONH ₂	pTsOH
	(153)	H	CH ₃	n-SC ₅ H ₁₁	H	pTsOH
	(154)	H	Cl	SO ₂ NH ₂	F	pTsOH

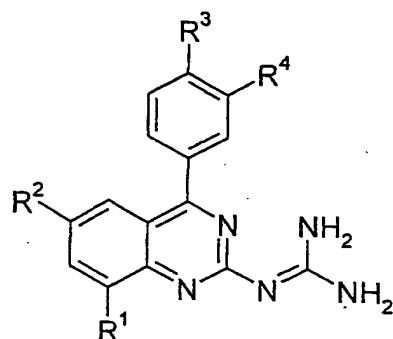
Beispiele 155 – 205:

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX
(155)	OH	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl
(156)	OH	Cl	CH ₃	SO ₂ CH ₃	HCl
15 (157)	OH	Cl	C ₂ H ₅	SO ₂ CH ₃	HCl
(158)	OH	Cl	OCH ₃	SO ₂ CH ₃	HCl
(159)	OH	Cl	NO ₂	H	HCl
(160)	OH	Cl	NH ₂	H	HCl
20 (161)	OH	Cl	N(CH ₃) ₂	H	HCl
(162)	OH	Cl	H	NH ₂	HCl
(163)	OH	Cl	CH ₃	NH ₂	HCl
(164)	OH	Cl	C ₂ H ₅	NH ₂	HCl
(165)	OH	Cl	OCH ₃	NH ₂	HCl
25 (166)	OH	Cl	NO ₂	NH ₂	HCl
(167)	OH	Cl	NH ₂	NH ₂	HCl
(168)	OH	Cl	N(CH ₃) ₂	NH ₂	HCl
(169)	OH	Cl	H	NHCH ₃	HCl
(170)	OH	Cl	CH ₃	NHCH ₃	HCl
30 (171)	OH	Cl	C ₂ H ₅	NHCH ₃	HCl
(172)	OH	Cl	OCH ₃	NHCH ₃	HCl
(173)	OH	Cl	NO ₂	NHCH ₃	HCl
(174)	OH	Cl	NH ₂	NHCH ₃	HCl
(175)	OH	Cl	N(CH ₃) ₂	NHCH ₃	HCl
35 (176)	OH	Cl	H	N(CH ₃) ₂	HCl
(177)	OH	Cl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl
(178)	OH	Cl	C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	HCl

	(179)	OH	Cl	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(180)	OH	Cl	NO ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(181)	OH	Cl	NH ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(182)	OH	Cl	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	
5	(183)	OH	Cl	H	OH	OH	
	(184)	OH	Cl	CH ₃	OH	OH	
	(185)	OH	Cl	C ₂ H ₅	OH	OH	
	(186)	OH	Cl	OCH ₃	OH	OH	
	(187)	OH	Cl	NO ₂	OH	OH	
10	(188)	OH	Cl	NH ₂	OH	OH	
	(189)	OH	Cl	N(CH ₃) ₂	OH	OH	
	(190)	OH	Cl	COCH ₃	CH ₃	HCl	
	(191)	OH	Cl	CH ₃	CH ₃	HCl	
	(192)	OH	Cl	C ₂ H ₅	CH ₃	HCl	
15	(193)	OH	Cl	OCH ₃	CH ₃	HCl	
	(194)	OH	Cl	NO ₂	CH ₃	HCl	
	(195)	OH	Cl	NH ₂	CH ₃	HCl	
	(196)	OH	Cl	N(CH ₃) ₂	CH ₃	HCl	
	(197)	OH	F	NH ₂	H	HCl	
20	(198)	OH	F	NH ₂	CH ₃	HCl	
	(199)	OH	F	NH ₂	H	HCl	
	(200)	OH	F	NH ₂	CH ₃	HCl	
	(201)	OH	OH	H	H	HCl	(Fp.290°C)
	(202)	OCH ₃	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	pTsOH	
25	(203)	Cl	Cl	CO ₂ H	H	HCl	
	(204)	CH ₃	Cl	CH ₃	SCH ₃	HCl	
	(205)	Cl	Cl	SO ₂ NH ₂	H	HCl	

30

35

Beispiele 206 – 292:

* HX

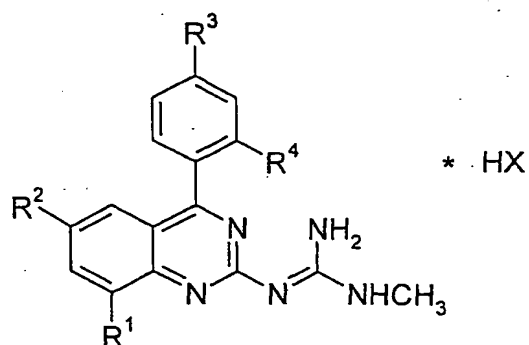
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX	
5						
10						
15	(206)	H	Cl	H	NO ₂	HCl (Fp. 342°C)
	(207)	H	Cl	CH ₃	NO ₂	HCl
	(208)	H	Cl	C ₂ H ₅	NO ₂	HCl
	(209)	H	Cl	OCH ₃	NO ₂	HCl
	(210)	H	Cl	NO ₂	NO ₂	HCl
20	(211)	H	Cl	NH ₂	NO ₂	HCl
	(212)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NO ₂	HCl
	(213)	H	Cl	H	NH ₂	HCl (Fp. 300-340°C)
	(214)	H	Cl	CH ₃	NH ₂	HCl
	(215)	H	Cl	C ₂ H ₅	NH ₂	HCl
25	(216)	H	Cl	OCH ₃	NH ₂	HCl
	(217)	H	Cl	NO ₂	NH ₂	HCl
	(218)	H	Cl	NH ₂	NH ₂	HCl
	(219)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NH ₂	HCl
	(220)	H	Cl	H	NHCH ₃	HCl
	(221)	H	Cl	CH ₃	NHCH ₃	HCl
30	(222)	H	Cl	C ₂ H ₅	NHCH ₃	HCl
	(223)	H	Cl	OCH ₃	NHCH ₃	HCl
	(224)	H	Cl	NO ₂	NHCH ₃	HCl
	(225)	H	Cl	NH ₂	NHCH ₃	HCl
	(226)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NHCH ₃	HCl
35	(227)	H	Cl	H	N(CH ₃) ₂	HCl
	(228)	H	Cl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl

	(229)	H	Cl	C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(230)	H	Cl	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(231)	H	Cl	NO ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(232)	H	Cl	NH ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	
5	(233)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(234)	H	Cl	H	OH	pTsOH	(Fp. 252-254°C)
	(235)	H	Cl	CH ₃	OH	HCl	
	(236)	H	Cl	C ₂ H ₅	OH	HCl	
	(237)	H	Cl	OCH ₃	OH	HCl	
10	(238)	H	Cl	NO ₂	OH	HCl	
	(239)	H	Cl	NH ₂	OH	HCl	
	(240)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	OH	HCl	
	(241)	H	Cl	CN	CH ₃	HCl	
	(242)	H	Cl	CH ₃	CH ₃	HCl	
15	(243)	H	Cl	C ₂ H ₅	CH ₃	HCl	
	(244)	H	Cl	OCH ₃	CH ₃	HCl	
	(245)	H	Cl	NO ₂	CH ₃	HCl	
	(246)	H	Cl	NH ₂	CH ₃	HCl	
	(247)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	CH ₃	HCl	
20	(248)	H	Cl	CONH ₂	F	HCl	
	(249)	H	Cl	NO ₂	F	HCl	
	(250)	H	H	NH ₂	F	HCl	
	(251)	H	H	NH ₂	CH ₃	HCl	
	(252)	H	Cl	SCH ₃	Cl	HCl	
25	(253)	C ₆ H ₅	H	CH ₃	F	HCl	
	(254)	CN	Cl	F	F	HCl	
	(255)	H	Cl	H	CN	HCl	(Fp. 350°C)
	(256)	H	Br	H	CN	HCl	
	(257)	H	Br	SOCH ₃	F	HCl	
30	(258)	H	NO ₂	H	F	HCl	
	(259)	H	OCH ₃	CN	F	HCl	
	(260)	H	OH	H	F	HCl	
	(261)	H	NH ₂	H	F	HCl	
	(262)	H	SCH ₃	H	F	HCl	
35	(263)	H	CH ₃	CONH ₂	F	HCl	
	(264)	H	C ₆ H ₅	H	F	HCl	

	(265)	H	CF ₃	SOCH ₃	F	HCl	
	(266)	H	OCF ₃	H	F	HCl	
	(267)	H	CN	H	F	HCl	
	(268)	H	F	SOCH ₃	F	HCl	
5.	(269)	H	SOCH ₃	H	F	HCl	
	(270)	H	SO ₂ CH ₃	H	F	HCl	
	(271)	H	Cl	CN	F	HCl	
	(272)	H	Cl	CONH ₂	Cl	HCl	
	(273)	H	Cl	H	OCF ₃	pTSOH	(Fp. 260-264°C)
10	(274)	H	Cl	OCF ₃	F	HCl	
	(275)	Cl	Cl	SO ₂ NH ₂	F	HCl	
	(276)	Cl	H	NH ₂	F	HCl	
	(277)	Cl	H	NH ₂	CH ₃	HCl	
	(278)	CH ₃	Cl	NHCH ₃	F	HCl	
15	(279)	F	Cl	CH ₃	NHCH ₃	HCl	
	(280)	H	H	C ₆ H ₅	F	HCl	
	(281)	Cl	NH ₂	F	F	HCl	
	(282)	NH ₂	Cl	Cl	F	HCl	
	(283)	SCH ₃	H	H	F	HCl	
20	(284)	H	F	N(CH ₃) ₂	F	HCl	
	(285)	H	Cl	SCH ₃	F	HCl	
	(286)	H	H	OCF ₃	CH ₃	HCl	
	(287)	H	Cl	SOCH ₃	H	HCl	(Fp. 240°C)
	(288)	H	Cl	CH ₃	NH ₂	pTsOH	(Fp. 217-218°C)
25	(289)	H	Cl	H	OCF ₃	HCl	(Fp. 260-264°C)
	(290)	H	Cl	H	CO ₂ CH ₃	HCl	(Fp. 275-277°C)
	(291)	H	Cl	CH ₃	NO ₂	pTsOH	(Fp. 218-220°C)
	(292)	H	Cl	H	NHCOCH ₃	HCl	(Fp. 317-320°C)

30

35

Beispiele 293 – 379:

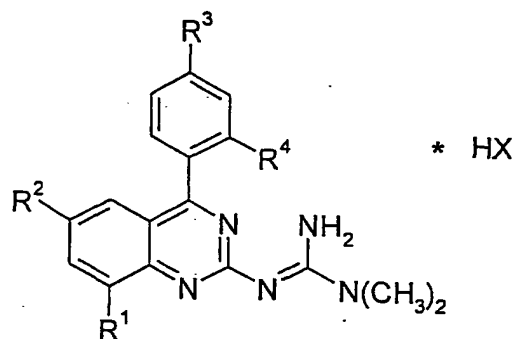
		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX	
	(293)	H	Cl	H	H	pTsOH	(Fp. 268-296°C)
15	(294)	H	Cl	CH ₃	H	HCl	(Fp. 291-293°C)
	(295)	H	Cl	C ₂ H ₅	H	HCl	
	(296)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl	
	(297)	H	Cl	NO ₂	H	HCl	
	(298)	H	Cl	NH ₂	H	HCl	
20	(299)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	H	HCl	
	(300)	H	Cl	H	NH ₂	HCl	
	(301)	H	Cl	CH ₃	NH ₂	HCl	
	(302)	H	H	H	NH ₂	pTsOH	(Fp. 231-233°C)
	(303)	H	Cl	OCH ₃	NH ₂	HCl	
25	(304)	H	Cl	NO ₂	NH ₂	HCl	
	(305)	H	Cl	NH ₂	NH ₂	HCl	
	(306)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NH ₂	HCl	
	(307)	H	Cl	H	NHCH ₃	HCl	
	(308)	H	Cl	CH ₃	NHCH ₃	HCl	
30	(309)	H	Cl	C ₂ H ₅	NHCH ₃	HCl	
	(310)	H	Cl	OCH ₃	NHCH ₃	HCl	
	(311)	H	Cl	NO ₂	NHCH ₃	HCl	
	(312)	H	Cl	NH ₂	NHCH ₃	HCl	
	(313)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NHCH ₃	HCl	
35	(314)	H	Cl	H	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(315)	H	Cl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl	

	(316)	H	Cl	C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(317)	H	Cl	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(318)	H	Cl	NO ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(319)	H	Cl	NH ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	
5	(320)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(321)	H	Cl	H	OH	HCl	
	(322)	H	Cl	CH ₃	OH	HCl	
	(323)	H	Cl	C ₂ H ₅	OH	HCl	
	(324)	H	Cl	OCH ₃	OH	HCl	
10	(325)	H	Cl	NO ₂	OH	HCl	
	(326)	H	Cl	NH ₂	OH	HCl	
	(327)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	OH	HCl	
	(328)	H	Cl	H	CH ₃	HCl	
	(329)	H	Cl	CH ₃	CH ₃	HCl	
15	(330)	H	Cl	C ₂ H ₅	CH ₃	HCl	
	(331)	H	Cl	OCH ₃	CH ₃	HCl	
	(332)	H	Cl	NO ₂	CH ₃	HCl	
	(333)	H	Cl	NH ₂	CH ₃	HCl	
	(334)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	CH ₃	HCl	
20	(335)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH	(Fp. 278-279°C)
	(336)	H	Cl	NO ₂	H	HCl	
	(337)	H	H	NH ₂	H	HCl	
	(338)	H	H	NH ₂	CH ₃	HCl	
	(339)	H	Cl	CH ₃	Cl	HCl	
25	(340)	H	H	CH ₃	H	HCl	
	(341)	H	Cl	H	F	HCl	
	(342)	H	Cl	F	H	HCl	
	(343)	H	Br	H	H	HCl	
	(344)	H	Br	H	F	HCl	
30	(345)	H	NO ₂	H	H	HCl	
	(346)	H	OCH ₃	H	H	HCl	
	(347)	H	OH	H	H	HCl	
	(348)	H	NH ₂	H	H	HCl	
	(349)	H	SCH ₃	H	H	HCl	
35	(350)	H	CH ₃	H	H	HCl	
	(351)	H	C ₆ H ₅	H	H	HCl	

	(352)	H	CF ₃	H	H	HCl
	(353)	H	OCF ₃	H	H	HCl
	(354)	H	CN	H	H	HCl
	(355)	H	F	H	H	HCl
5	(356)	H	SOCH ₃	H	H	HCl
	(357)	H	SO ₂ CH ₃	H	H	HCl
	(358)	H	Cl	CN	H	HCl
	(359)	H	Cl	H	Cl	HCl
	(360)	H	Cl	H	OCF ₃	HCl
10	(361)	H	Cl	OCF ₃	H	HCl
	(362)	Cl	Cl	H	H	HCl
	(363)	Cl	H	NH ₂	H	HCl
	(364)	Cl	H	NH ₂	CH ₃	HCl
	(365)	CH ₃	Cl	CH ₃	H	HCl
15	(366)	F	Cl	CH ₃	H	HCl
	(367)	H	H	H	H	pTsOH (Fp. 225-226°C)
	(368)	Cl	H	H	H	HCl
	(369)	H	Cl	Cl	H	HCl
	(370)	SCH ₃	H	H	H	HCl
20	(371)	H	F	CH ₃	H	HCl
	(372)	H	Cl	SCH ₃	H	HCl
	(373)	CH ₃	H	H	H	HCl
	(374)	H	Cl	C ₆ H ₅	H	HCl
	(375)	H	Cl	CH ₃	NO ₂	HCl
25	(376)	H	H	Br	H	HCl
	(377)	H	H	OCH ₃	H	HCl
	(378)	H	H	H	NH ₂	HCl
	(379)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH (Fp. 252-254°C)

30

35

Beispiele 380 – 465:

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX	
15	(380)	H	Cl	H	H	pTsOH (Fp. 216-217°C)
	(381)	H	Cl	CH ₃	H	pTsOH (Fp. 176-177°C)
	(382)	H	Cl	C ₂ H ₅	H	HCl
	(383)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
	(384)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
20	(385)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
	(386)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	H	HCl
	(387)	H	Cl	H	NH ₂	HCl
	(388)	H	Cl	CH ₃	NH ₂	HCl
	(389)	H	H	H	NH ₂	pTsOH (Fp. >200°C, Zersetzung)
25	(390)	H	Cl	OCH ₃	NH ₂	HCl
	(391)	H	Cl	NO ₂	NH ₂	HCl
	(392)	H	Cl	NH ₂	NH ₂	HCl
	(393)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NH ₂	HCl
30	(394)	H	Cl	H	NHCH ₃	HCl
	(395)	H	Cl	CH ₃	NHCH ₃	HCl
	(396)	H	Cl	C ₂ H ₅	NHCH ₃	HCl
	(397)	H	Cl	OCH ₃	NHCH ₃	HCl
	(398)	H	Cl	NO ₂	NHCH ₃	HCl
	(399)	H	Cl	NH ₂	NHCH ₃	HCl
35	(400)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NHCH ₃	HCl
	(401)	H	Cl	H	N(CH ₃) ₂	HCl

	(402)	H	Cl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl
	(403)	H	Cl	C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	HCl
	(404)	H	Cl	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl
	(405)	H	Cl	NO ₂	N(CH ₃) ₂	HCl
5	(406)	H	Cl	NH ₂	N(CH ₃) ₂	HCl
	(407)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	HCl
	(408)	H	Cl	H	OH	HCl
	(409)	H	Cl	CH ₃	OH	HCl
	(410)	H	Cl	C ₂ H ₅	OH	HCl
10	(411)	H	Cl	OCH ₃	OH	HCl
	(412)	H	Cl	NO ₂	OH	HCl
	(413)	H	Cl	NH ₂	OH	HCl
	(414)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	OH	HCl
	(415)	H	Cl	H	CH ₃	HCl
15	(416)	H	Cl	CH ₃	CH ₃	HCl
	(417)	H	Cl	C ₂ H ₅	CH ₃	HCl
	(418)	H	Cl	OCH ₃	CH ₃	HCl
	(419)	H	Cl	NO ₂	CH ₃	HCl
	(420)	H	Cl	NH ₂	CH ₃	HCl
20	(421)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	CH ₃	HCl
	(422)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH (Fp. 233-235°C)
	(423)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
	(424)	H	H	NH ₂	H	HCl
	(425)	H	H	NH ₂	CH ₃	HCl
25	(426)	H	Cl	CH ₃	Cl	HCl
	(427)	H	H	CH ₃	H	HCl
	(428)	H	Cl	H	F	HCl
	(429)	H	Cl	F	H	HCl
	(430)	H	Br	H	H	HCl
30	(431)	H	Br	H	F	HCl
	(432)	H	NO ₂	H	H	HCl
	(433)	H	OCH ₃	H	H	HCl
	(434)	H	OH	H	H	HCl
	(435)	H	NH ₂	H	H	HCl
35	(436)	H	SCH ₃	H	H	HCl
	(437)	H	CH ₃	H	H	HCl

	(438)	H	C ₆ H ₅	H	H	HCl
	(439)	H	CF ₃	H	H	HCl
	(440)	H	OCF ₃	H	H	HCl
	(441)	H	CN	H	H	HCl
5	(442)	H	F	H	H	HCl
	(443)	H	SOCH ₃	H	H	HCl
	(444)	H	SO ₂ CH ₃	H	H	HCl
	(445)	H	Cl	CN	H	HCl
	(446)	H	Cl	H	Cl	HCl
10	(447)	H	Cl	H	OCF ₃	HCl
	(448)	H	Cl	OCF ₃	H	HCl
	(449)	Cl	Cl	H	H	HCl
	(450)	Cl	H	NH ₂	H	HCl
	(451)	Cl	H	NH ₂	CH ₃	HCl
15	(452)	CH ₃	Cl	CH ₃	H	HCl
	(453)	F	Cl	CH ₃	H	HCl
	(454)	H	H	H	H	HCl
	(455)	Cl	H	H	H	HCl
	(456)	H	Cl	Cl	H	HCl
20	(457)	SCH ₃	H	H	H	HCl
	(458)	H	F	CH ₃	H	HCl
	(459)	H	Cl	SCH ₃	H	HCl
	(460)	CH ₃	H	H	H	HCl
	(461)	H	Cl	C ₆ H ₅	H	HCl
25	(462)	H	Cl	CH ₃	NO ₂	HCl
	(463)	H	H	Br	H	HCl
	(464)	H	H	OCH ₃	H	HCl
	(465)	H	H	H	NH ₂	HCl

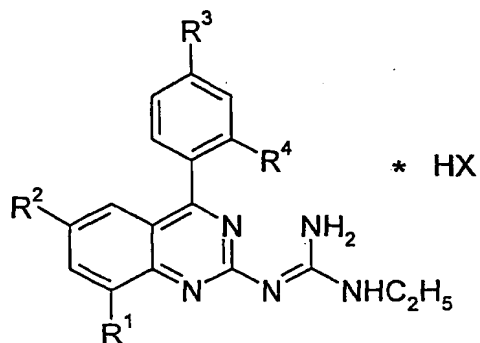
30

35

Beispiele 466 – 552:

5

10



15

20

25

30

35

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX	
	(466)	H	Cl	H	H	pTsOH (Fp. 236-238°C)
	(467)	H	Cl	CH ₃	H	pTsOH (Fp. 244-246°C)
	(468)	H	Cl	C ₂ H ₅	H	HCl
	(469)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
	(470)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
	(471)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
	(472)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	H	HCl
	(473)	H	Cl	H	NH ₂	HCl
	(474)	H	Cl	CH ₃	NH ₂	HCl
	(475)	H	H	H	NH ₂	pTsOH (Fp. >200°C, Zersetzung)
	(476)	H	Cl	OCH ₃	NH ₂	HCl
	(477)	H	Cl	NO ₂	NH ₂	HCl
	(478)	H	Cl	NH ₂	NH ₂	HCl
	(479)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NH ₂	HCl
	(480)	H	Cl	H	NHCH ₃	HCl
	(481)	H	Cl	CH ₃	NHCH ₃	HCl
	(482)	H	Cl	C ₂ H ₅	NHCH ₃	HCl
	(483)	H	Cl	OCH ₃	NHCH ₃	HCl
	(484)	H	Cl	NO ₂	NHCH ₃	HCl
	(485)	H	Cl	NH ₂	NHCH ₃	HCl
	(486)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NHCH ₃	HCl
	(487)	H	Cl	H	N(CH ₃) ₂	HCl
	(488)	H	Cl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl

	(489)	H	Cl	C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	HCl
	(490)	H	Cl	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl
	(491)	H	Cl	NO ₂	N(CH ₃) ₂	HCl
	(492)	H	Cl	NH ₂	N(CH ₃) ₂	HCl
5	(493)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	HCl
	(494)	H	Cl	H	OH	HCl
	(495)	H	Cl	CH ₃	OH	HCl
	(496)	H	Cl	C ₂ H ₅	OH	HCl
	(497)	H	Cl	OCH ₃	OH	HCl
10	(498)	H	Cl	NO ₂	OH	HCl
	(499)	H	Cl	NH ₂	OH	HCl
	(500)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	OH	HCl
	(501)	H	Cl	H	CH ₃	HCl
	(502)	H	Cl	CH ₃	CH ₃	HCl
15	(503)	H	Cl	C ₂ H ₅	CH ₃	HCl
	(504)	H	Cl	OCH ₃	CH ₃	HCl
	(505)	H	Cl	NO ₂	CH ₃	HCl
	(506)	H	Cl	NH ₂	CH ₃	HCl
	(507)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	CH ₃	HCl
20	(508)	H	Cl	H	NO ₂	HCl
	(509)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
	(510)	H	H	NH ₂	H	HCl
	(511)	H	H	NH ₂	CH ₃	HCl
	(512)	H	Cl	CH ₃	Cl	HCl
25	(513)	H	H	CH ₃	H	HCl
	(514)	H	Cl	H	F	HCl
	(515)	H	Cl	F	H	HCl
	(516)	H	Br	H	H	HCl
	(517)	H	Br	H	F	HCl
30	(518)	H	NO ₂	H	H	HCl
	(519)	H	OCH ₃	H	H	HCl
	(520)	H	OH	H	H	HCl
	(521)	H	NH ₂	H	H	HCl
	(522)	H	SCH ₃	H	H	HCl
35	(523)	H	CH ₃	H	H	HCl
	(524)	H	C ₆ H ₅	H	H	HCl

	(525)	H	CF ₃	H	H	HCl
	(526)	H	OCF ₃	H	H	HCl
	(527)	H	CN	H	H	HCl
	(528)	H	F	H	H	HCl
5	(529)	H	SOCH ₃	H	H	HCl
	(530)	H	SO ₂ CH ₃	H	H	HCl
	(531)	H	Cl	CN	H	HCl
	(532)	H	Cl	H	Cl	HCl
	(533)	H	Cl	H	OCF ₃	HCl
10	(534)	H	Cl	OCF ₃	H	HCl
	(535)	Cl	Cl	H	H	HCl
	(536)	Cl	H	NH ₂	H	HCl
	(537)	Cl	H	NH ₂	CH ₃	HCl
	(538)	CH ₃	Cl	CH ₃	H	HCl
15	(539)	F	Cl	CH ₃	H	HCl
	(540)	H	H	H	H	HCl
	(541)	Cl	H	H	H	HCl
	(542)	H	Cl	Cl	H	HCl
	(543)	SCH ₃	H	H	H	HCl
20	(544)	H	F	CH ₃	H	HCl
	(545)	H	Cl	SCH ₃	H	HCl
	(546)	CH ₃	H	H	H	HCl
	(547)	H	Cl	C ₆ H ₅	H	HCl
	(548)	H	Cl	CH ₃	NO ₂	HCl
25	(549)	H	H	Br	H	HCl
	(550)	H	H	OCH ₃	H	HCl
	(551)	H	H	H	NH ₂	HCl
	(552)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH (Fp. 231-232°C)

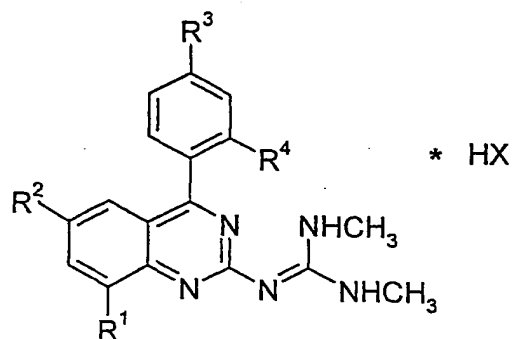
30

35

Beispiele 553– 639:

5

10



15

20

25

30

35

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX	
(553)	H	Cl	H	H	pTsOH	
(554)	H	Cl	CH ₃	H	HCl	
(555)	H	Cl	C ₂ H ₅	H	HCl	
(556)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl	
(557)	H	Cl	NO ₂	H	HCl	
(558)	H	Cl	NH ₂	H	HCl	
(559)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	H	HCl	
(560)	H	Cl	H	NH ₂	HCl	(Fp. 298-301°C)
(561)	H	Cl	CH ₃	NH ₂	HCl	
(562)	H	Cl	C ₂ H ₅	NH ₂	HCl	
(563)	H	Cl	OCH ₃	NH ₂	HCl	
(564)	H	Cl	NO ₂	NH ₂	HCl	
(565)	H	Cl	NH ₂	NH ₂	HCl	
(566)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NH ₂	HCl	
(567)	H	Cl	H	NHCH ₃	HCl	
(568)	H	Cl	CH ₃	NHCH ₃	HCl	
(569)	H	Cl	C ₂ H ₅	NHCH ₃	HCl	
(570)	H	Cl	OCH ₃	NHCH ₃	HCl	
(571)	H	Cl	NO ₂	NHCH ₃	HCl	
(572)	H	Cl	NH ₂	NHCH ₃	HCl	
(573)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NHCH ₃	HCl	
(574)	H	Cl	H	N(CH ₃) ₂	HCl	
(575)	H	Cl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl	

	(576)	H	Cl	C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(577)	H	Cl	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(578)	H	Cl	NO ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(579)	H	Cl	NH ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	
5	(580)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(581)	H	Cl	H	OH	HCl	
	(582)	H	Cl	CH ₃	OH	HCl	
	(583)	H	Cl	C ₂ H ₅	OH	HCl	
	(584)	H	Cl	OCH ₃	OH	HCl	
10	(585)	H	Cl	NO ₂	OH	HCl	
	(586)	H	Cl	NH ₂	OH	HCl	
	(587)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	OH	HCl	
	(588)	H	Cl	H	CH ₃	HCl	
	(589)	H	Cl	CH ₃	CH ₃	HCl	
15	(590)	H	Cl	C ₂ H ₅	CH ₃	HCl	
	(591)	H	Cl	OCH ₃	CH ₃	HCl	
	(592)	H	Cl	NO ₂	CH ₃	HCl	
	(593)	H	Cl	NH ₂	CH ₃	HCl	
	(594)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	CH ₃	HCl	
20	(595)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH	(Fp. 217-220°C)
	(596)	H	Cl	NO ₂	H	HCl	
	(597)	H	H	NH ₂	H	HCl	
	(598)	H	H	NH ₂	CH ₃	HCl	
	(599)	H	Cl	CH ₃	Cl	HCl	
25	(600)	H	H	CH ₃	H	HCl	
	(601)	H	Cl	H	F	HCl	
	(602)	H	Cl	F	H	HCl	
	(603)	H	Br	H	H	HCl	
	(604)	H	Br	H	F	HCl	
30	(605)	H	NO ₂	H	H	HCl	
	(606)	H	OCH ₃	H	H	HCl	
	(607)	H	OH	H	H	HCl	
	(608)	H	NH ₂	H	H	HCl	
	(609)	H	SCH ₃	H	H	HCl	
35	(610)	H	CH ₃	H	H	HCl	
	(611)	H	C ₆ H ₅	H	H	HCl	

	(612)	H	CF ₃	H	H	HCl
	(613)	H	OCF ₃	H	H	HCl
	(614)	H	CN	H	H	HCl
	(615)	H	F	H	H	HCl
5	(616)	H	SOCH ₃	H	H	HCl
	(617)	H	SO ₂ CH ₃	H	H	HCl
	(618)	H	Cl	CN	H	HCl
	(619)	H	Cl	H	Cl	HCl
	(620)	H	Cl	H	OCF ₃	HCl
10	(621)	H	Cl	OCF ₃	H	HCl
	(622)	Cl	Cl	H	H	HCl
	(623)	Cl	H	NH ₂	H	HCl
	(624)	Cl	H	NH ₂	CH ₃	HCl
	(625)	CH ₃	Cl	CH ₃	H	HCl
15	(626)	F	Cl	CH ₃	H	HCl
	(627)	H	H	H	H	HCl
	(628)	Cl	H	H	H	HCl
	(629)	H	Cl	Cl	H	HCl
	(630)	SCH ₃	H	H	H	HCl
20	(631)	H	F	CH ₃	H	HCl
	(632)	H	Cl	SCH ₃	H	HCl
	(633)	CH ₃	H	H	H	HCl
	(634)	H	Cl	C ₆ H ₅	H	HCl
	(635)	H	Cl	CH ₃	NO ₂	HCl
25	(636)	H	H	Br	H	HCl
	(637)	H	H	OCH ₃	H	HCl
	(638)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH
	(639)	H	Cl	H	NO ₂	HCl

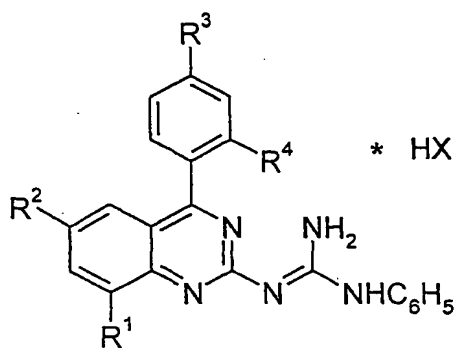
30

35

Beispiele 640 – 726:

5

10



15

20

25

30

35

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX
(640)	H	Cl	H	H	HCl
(641)	H	Cl	CH ₃	H	HCl
(642)	H	Cl	C ₂ H ₅	H	HCl
(643)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
(644)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
(645)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
(646)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	H	HCl
(647)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH (Fp. 178-180°C)
(648)	H	Cl	CH ₃	NH ₂	HCl
(649)	H	Cl	C ₂ H ₅	NH ₂	HCl
(650)	H	Cl	OCH ₃	NH ₂	HCl
(651)	H	Cl	NO ₂	NH ₂	HCl
(652)	H	Cl	NH ₂	NH ₂	HCl
(653)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NH ₂	HCl
(654)	H	Cl	H	NHCH ₃	HCl
(655)	H	Cl	CH ₃	NHCH ₃	HCl
(656)	H	Cl	C ₂ H ₅	NHCH ₃	HCl
(657)	H	Cl	OCH ₃	NHCH ₃	HCl
(658)	H	Cl	NO ₂	NHCH ₃	HCl
(659)	H	Cl	NH ₂	NHCH ₃	HCl
(660)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NHCH ₃	HCl
(661)	H	Cl	H	N(CH ₃) ₂	HCl
(662)	H	Cl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl

	(663)	H	Cl	C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	HCl
	(664)	H	Cl	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl
	(665)	H	Cl	NO ₂	N(CH ₃) ₂	HCl
	(666)	H	Cl	NH ₂	N(CH ₃) ₂	HCl
5	(667)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	HCl
	(668)	H	Cl	H	OH	HCl
	(669)	H	Cl	CH ₃	OH	HCl
	(670)	H	Cl	C ₂ H ₅	OH	HCl
	(671)	H	Cl	OCH ₃	OH	HCl
10	(672)	H	Cl	NO ₂	OH	HCl
	(673)	H	Cl	NH ₂	OH	HCl
	(674)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	OH	HCl
	(675)	H	Cl	H	CH ₃	HCl
	(676)	H	Cl	CH ₃	CH ₃	HCl
15	(677)	H	Cl	C ₂ H ₅	CH ₃	HCl
	(678)	H	Cl	OCH ₃	CH ₃	HCl
	(679)	H	Cl	NO ₂	CH ₃	HCl
	(680)	H	Cl	NH ₂	CH ₃	HCl
	(681)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	CH ₃	HCl
20	(682)	H	Cl	H	NO ₂	HCl
	(683)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
	(684)	H	H	NH ₂	H	HCl
	(685)	H	H	NH ₂	CH ₃	HCl
	(686)	H	Cl	CH ₃	Cl	HCl
25	(687)	H	H	CH ₃	H	HCl
	(688)	H	Cl	H	F	HCl
	(689)	H	Cl	F	H	HCl
	(690)	H	Br	H	H	HCl
	(691)	H	Br	H	F	HCl
30	(692)	H	NO ₂	H	H	HCl
	(693)	H	OCH ₃	H	H	HCl
	(694)	H	OH	H	H	HCl
	(695)	H	NH ₂	H	H	HCl
	(696)	H	SCH ₃	H	H	HCl
35	(697)	H	CH ₃	H	H	HCl
	(698)	H	C ₆ H ₅	H	H	HCl

	(699)	H	CF ₃	H	H	HCl
	(700)	H	OCF ₃	H	H	HCl
	(701)	H	CN	H	H	HCl
	(702)	H	F	H	H	HCl
5	(703)	H	SOCH ₃	H	H	HCl
	(704)	H	SO ₂ CH ₃	H	H	HCl
	(705)	H	Cl	CN	H	HCl
	(706)	H	Cl	H	Cl	HCl
	(707)	H	Cl	H	OCF ₃	HCl
10	(708)	H	Cl	OCF ₃	H	HCl
	(709)	Cl	Cl	H	H	HCl
	(710)	Cl	H	NH ₂	H	HCl
	(711)	Cl	H	NH ₂	CH ₃	HCl
	(712)	CH ₃	Cl	CH ₃	H	HCl
15	(713)	F	Cl	CH ₃	H	HCl
	(714)	H	H	H	H	HCl
	(715)	Cl	H	H	H	HCl
	(716)	H	Cl	Cl	H	HCl
	(717)	SCH ₃	H	H	H	HCl
20	(718)	H	F	CH ₃	H	HCl
	(719)	H	Cl	SCH ₃	H	HCl
	(720)	CH ₃	H	H	H	HCl
	(721)	H	Cl	C ₆ H ₅	H	HCl
	(722)	H	Cl	CH ₃	NO ₂	HCl
25	(723)	H	H	Br	H	HCl
	(724)	H	H	OCH ₃	H	HCl
	(725)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH (Fp. 178-180°C)
	(726)	H	Cl	H	H	pTsOH (Fp. 219-220°C)

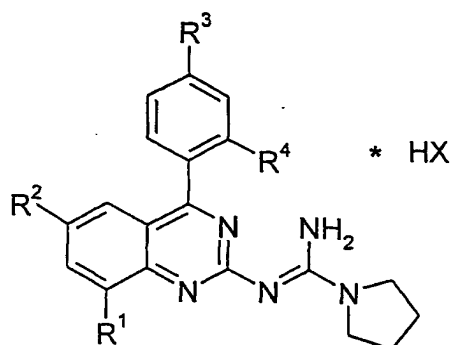
30

35

Beispiele 727 – 813:

5

10



15

20

25

30

35

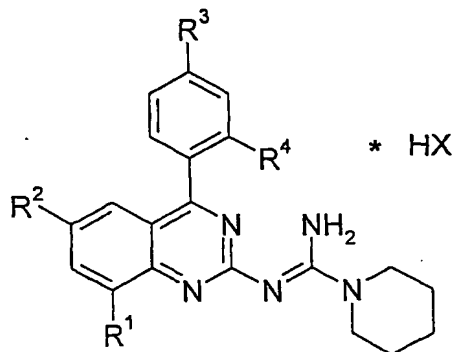
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX	
	(727)	H	Cl	H	H	HCl (Fp. 250-252°C)
	(728)	H	Cl	CH ₃	H	HCl
	(729)	H	Cl	C ₂ H ₅	H	HCl
	(730)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
	(731)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
	(732)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
	(733)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	H	HCl
	(734)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH
	(735)	H	Cl	CH ₃	NH ₂	HCl
	(736)	H	Cl	C ₂ H ₅	NH ₂	HCl
	(737)	H	Cl	OCH ₃	NH ₂	HCl
	(738)	H	Cl	NO ₂	NH ₂	HCl
	(739)	H	Cl	NH ₂	NH ₂	HCl
	(740)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NH ₂	HCl
	(741)	H	Cl	H	NHCH ₃	HCl
	(742)	H	Cl	CH ₃	NHCH ₃	HCl
	(743)	H	Cl	C ₂ H ₅	NHCH ₃	HCl
	(744)	H	Cl	OCH ₃	NHCH ₃	HCl
	(745)	H	Cl	NO ₂	NHCH ₃	HCl
	(746)	H	Cl	NH ₂	NHCH ₃	HCl
	(747)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NHCH ₃	HCl
	(748)	H	Cl	H	N(CH ₃) ₂	HCl
	(749)	H	Cl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl

	(750)	H	Cl	C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(751)	H	Cl	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(752)	H	Cl	NO ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(753)	H	Cl	NH ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	
5	(754)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	
	(755)	H	Cl	H	OH	HCl	
	(756)	H	Cl	CH ₃	OH	HCl	
	(757)	H	Cl	C ₂ H ₅	OH	HCl	
	(758)	H	Cl	OCH ₃	OH	HCl	
10	(759)	H	Cl	NO ₂	OH	HCl	
	(760)	H	Cl	NH ₂	OH	HCl	
	(761)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	OH	HCl	
	(762)	H	Cl	H	CH ₃	HCl	
	(763)	H	Cl	CH ₃	CH ₃	HCl	
15	(764)	H	Cl	C ₂ H ₅	CH ₃	HCl	
	(765)	H	Cl	OCH ₃	CH ₃	HCl	
	(766)	H	Cl	NO ₂	CH ₃	HCl	
	(767)	H	Cl	NH ₂	CH ₃	HCl	
	(768)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	CH ₃	HCl	
20	(769)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH	(Fp. 221-224°C)
	(770)	H	Cl	NO ₂	H	HCl	
	(771)	H	H	NH ₂	H	HCl	
	(772)	H	H	NH ₂	CH ₃	HCl	
	(773)	H	Cl	CH ₃	Cl	HCl	
25	(774)	H	H	CH ₃	H	HCl	
	(775)	H	Cl	H	F	HCl	
	(776)	H	Cl	F	H	HCl	
	(777)	H	Br	H	H	HCl	
	(778)	H	Br	H	F	HCl	
30	(779)	H	NO ₂	H	H	HCl	
	(780)	H	OCH ₃	H	H	HCl	
	(781)	H	OH	H	H	HCl	
	(782)	H	NH ₂	H	H	HCl	
	(783)	H	SCH ₃	H	H	HCl	
35	(784)	H	CH ₃	H	H	HCl	
	(785)	H	C ₆ H ₅	H	H	HCl	

	(786)	H	CF ₃	H	H	HCl
	(787)	H	OCF ₃	H	H	HCl
	(788)	H	CN	H	H	HCl
	(789)	H	F	H	H	HCl
5	(790)	H	SOCH ₃	H	H	HCl
	(791)	H	SO ₂ CH ₃	H	H	HCl
	(792)	H	Cl	CN	H	HCl
	(793)	H	Cl	H	Cl	HCl
	(794)	H	Cl	H	OCF ₃	HCl
10	(795)	H	Cl	OCF ₃	H	HCl
	(796)	Cl	Cl	H	H	HCl
	(797)	Cl	H	NH ₂	H	HCl
	(798)	Cl	H	NH ₂	CH ₃	HCl
	(799)	CH ₃	Cl	CH ₃	H	HCl
15	(800)	F	Cl	CH ₃	H	HCl
	(801)	H	H	H	H	HCl
	(802)	Cl	H	H	H	HCl
	(803)	H	Cl	Cl	H	HCl
	(804)	SCH ₃	H	H	H	HCl
20	(805)	H	F	CH ₃	H	HCl
	(806)	H	Cl	SCH ₃	H	HCl
	(807)	CH ₃	H	H	H	HCl
	(808)	H	Cl	C ₆ H ₅	H	HCl
	(809)	H	Cl	CH ₃	NO ₂	HCl
25	(810)	H	H	Br	H	HCl
	(811)	H	H	OCH ₃	H	HCl
	(812)	H	Cl	H	NO ₂	HCl
	(813)	H	Cl	H	H	pTsOH

30

35

Beispiele 814 – 900:

		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX
15	(814)	H	Cl	H	H	HCl
	(815)	H	Cl	CH ₃	H	HCl
	(816)	H	Cl	C ₂ H ₅	H	HCl
	(817)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
	(818)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
20	(819)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
	(820)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	H	HCl
	(821)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH
	(822)	H	Cl	CH ₃	NH ₂	HCl
	(823)	H	Cl	C ₂ H ₅	NH ₂	HCl
25	(824)	H	Cl	OCH ₃	NH ₂	HCl
	(825)	H	Cl	NO ₂	NH ₂	HCl
	(826)	H	Cl	NH ₂	NH ₂	HCl
	(827)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NH ₂	HCl
	(828)	H	Cl	H	NHCH ₃	HCl
30	(829)	H	Cl	CH ₃	NHCH ₃	HCl
	(830)	H	Cl	C ₂ H ₅	NHCH ₃	HCl
	(831)	H	Cl	OCH ₃	NHCH ₃	HCl
	(832)	H	Cl	NO ₂	NHCH ₃	HCl
	(833)	H	Cl	NH ₂	NHCH ₃	HCl
35	(834)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NHCH ₃	HCl
	(835)	H	Cl	H	N(CH ₃) ₂	HCl
	(836)	H	Cl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl

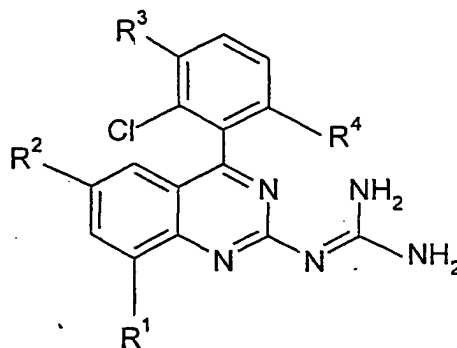
	(837)	H	Cl	C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	HCl
	(838)	H	Cl	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl
	(839)	H	Cl	NO ₂	N(CH ₃) ₂	HCl
	(840)	H	Cl	NH ₂	N(CH ₃) ₂	HCl
5	(841)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	HCl
	(842)	H	Cl	H	OH	HCl
	(843)	H	Cl	CH ₃	OH	HCl
	(844)	H	Cl	C ₂ H ₅	OH	HCl
	(845)	H	Cl	OCH ₃	OH	HCl
10	(846)	H	Cl	NO ₂	OH	HCl
	(847)	H	Cl	NH ₂	OH	HCl
	(848)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	OH	HCl
	(849)	H	Cl	H	CH ₃	HCl
	(850)	H	Cl	CH ₃	CH ₃	HCl
15	(851)	H	Cl	C ₂ H ₅	CH ₃	HCl
	(852)	H	Cl	OCH ₃	CH ₃	HCl
	(853)	H	Cl	NO ₂	CH ₃	HCl
	(854)	H	Cl	NH ₂	CH ₃	HCl
	(855)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	CH ₃	HCl
20	(856)	H	Cl	H	NO ₂	HCl
	(857)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
	(858)	H	H	NH ₂	H	HCl
	(859)	H	H	NH ₂	CH ₃	HCl
	(860)	H	Cl	CH ₃	Cl	HCl
25	(861)	H	H	CH ₃	H	HCl
	(862)	H	Cl	H	F	HCl
	(863)	H	Cl	F	H	HCl
	(864)	H	Br	H	H	HCl
	(865)	H	Br	H	F	HCl
30	(866)	H	NO ₂	H	H	HCl
	(867)	H	OCH ₃	H	H	HCl
	(868)	H	OH	H	H	HCl
	(869)	H	NH ₂	H	H	HCl
	(870)	H	SCH ₃	H	H	HCl
35	(871)	H	CH ₃	H	H	HCl
	(872)	H	C ₆ H ₅	H	H	HCl

(Fp. 118-120°C)

	(873)	H	CF ₃	H	H	HCl	
	(874)	H	OCF ₃	H	H	HCl	
	(875)	H	CN	H	H	HCl	
	(876)	H	F	H	H	HCl	
5	(877)	H	SOCH ₃	H	H	HCl	
	(878)	H	SO ₂ CH ₃	H	H	HCl	
	(879)	H	Cl	CN	H	HCl	
	(880)	H	Cl	H	Cl	HCl	
	(881)	H	Cl	H	OCF ₃	HCl	
10	(882)	H	Cl	OCF ₃	H	HCl	
	(883)	Cl	Cl	H	H	HCl	
	(884)	Cl	H	NH ₂	H	HCl	
	(885)	Cl	H	NH ₂	CH ₃	HCl	
	(886)	CH ₃	Cl	CH ₃	H	HCl	
15	(887)	F	Cl	CH ₃	H	HCl	
	(888)	H	H	H	H	HCl	
	(889)	Cl	H	H	H	HCl	
	(890)	H	Cl	Cl	H	HCl	
	(891)	SCH ₃	H	H	H	HCl	
20	(892)	H	F	CH ₃	H	HCl	
	(893)	H	Cl	SCH ₃	H	HCl	
	(894)	CH ₃	H	H	H	HCl	
	(895)	H	Cl	C ₆ H ₅	H	HCl	
	(896)	H	Cl	CH ₃	NO ₂	HCl	
25	(897)	H	H	Br	H	HCl	
	(898)	H	H	OCH ₃	H	HCl	
	(899)	H	Cl	H	NO ₂	HCl	(Fp.118-120°C)
	(900)	H	Cl	H	H	pTsOH	(Fp.>242°C, Zersetzung)

30

35

Beispiele 901 - 961:

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX	
	(901)	H	Cl	Cl	NH ₂	pTsOH (Fp. 322-325°C)
	(902)	H	Cl	Cl	NO ₂	pTsOH (Fp. 220-222°C)
	(903)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	pTsOH
	(904)	H	Cl	CH ₃	SO ₂ CH ₃	HCl
20	(905)	H	Cl	C ₂ H ₅	SO ₂ CH ₃	HCl
	(906)	H	Cl	OCH ₃	SO ₂ CH ₃	HCl
	(907)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
	(908)	H	Cl	NH ₂	H	pTsOH
	(909)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	H	pTsOH
25	(910)	H	Cl	H	NH ₂	HCl
	(911)	H	Cl	CH ₃	NH ₂	pTsOH
	(912)	H	Cl	C ₂ H ₅	NH ₂	HCl
	(913)	H	Cl	OCH ₃	NH ₂	HCl
	(914)	H	Cl	NO ₂	NH ₂	HCl
30	(915)	H	Cl	NH ₂	NH ₂	HCl
	(916)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NH ₂	HCl
	(917)	H	Cl	H	NHCH ₃	HCl
	(918)	H	Cl	CH ₃	NHCH ₃	HCl
	(919)	H	Cl	C ₂ H ₅	NHCH ₃	HCl
35	(920)	H	Cl	OCH ₃	NHCH ₃	HCl
	(921)	H	Cl	NO ₂	NHCH ₃	HCl

	(922)	H	Cl	NH ₂	NHCH ₃	HCl
	(923)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NHCH ₃	HCl
	(924)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	NHCH ₃	HCl
	(925)	H	Cl	H	N(CH ₃) ₂	HCl
5	(926)	H	Cl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl
	(927)	H	Cl	C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	HCl
	(928)	H	Cl	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	HCl
	(929)	H	Cl	NO ₂	N(CH ₃) ₂	HCl
	(930)	H	Cl	NH ₂	N(CH ₃) ₂	HCl
10	(931)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	HCl
	(932)	H	Cl	H	OH	HCl
	(933)	H	Cl	CH ₃	OH	HCl
	(934)	H	Cl	C ₂ H ₅	OH	HCl
	(935)	H	Cl	OCH ₃	OH	HCl
15	(936)	H	Cl	NO ₂	OH	HCl
	(937)	H	Cl	NH ₂	OH	HCl
	(938)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	OH	HCl
	(939)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	CH ₃	HCl
	(940)	H	Cl	H	CN	HCl
20	(941)	H	Cl	C ₂ H ₅	SO ₂ NH ₂	HCl
	(942)	H	Cl	OCF ₃	CH ₃	HCl
	(943)	H	Cl	NO ₂	CH ₃	HCl
	(944)	H	Cl	NH ₂	CH ₃	HCl
	(945)	H	Cl	N(CH ₃) ₂	CH ₃	HCl
25	(946)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH
	(947)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
	(948)	H	H	NH ₂	H	HCl
	(949)	H	H	NH ₂	CH ₃	HCl
	(950)	H	Cl	CH ₃	CO-NH ₂	HCl
30	(951)	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	pTsOH
	(952)	H	Cl	OH	F	pTsOH
	(953)	H	Cl	F	SCH ₃	HCl
	(954)	H	Br	H	CONH ₂	pTsOH
	(955)	H	Br	CO-NH ₂	F	pTsOH
35	(956)	H	NO ₂	H	H	pTsOH
	(957)	H	OCH ₃	H	OCF ₃	pTsOH

(958)	H	OH	H	H	HCl
(959)	H	NH ₂	H	H	HCl
(960)	H	SCH ₃	H	H	HCl
(961)	H	CH ₃	CN	CO-NH ₂	pTsOH

5

Pharmakologische Tests

10 Im folgenden ist die Methodik dargestellt, die zur Charakterisierung der Verbindungen der Formel I als NHE-3-Inhibitoren verwendet wurde.

15 Die Verbindungen der Formel I wurden in bezug auf ihre Selektivität gegenüber den Isoformen NHE-1 bis NHE-3 charakterisiert. Die drei Isoformen wurden in Maus-Fibroblastenzelllinien stabil exprimiert. Die Hemmwirkung der Verbindungen wurde durch Bestimmung der EIPA-empfindlichen ²²Na⁺-Aufnahme in die Zellen nach intrazellulärer Acidose beurteilt.

20 Material und Methoden

LAP1-Zelllinien, die die unterschiedlichen NHE-Isoformen exprimieren

25 Die LAP1-Zelllinien, die die Isoformen NHE-1, -2 und -3 exprimieren (eine Maus-Fibroblastenzelllinie), wurden von Prof. J. Pouyssegur (Nice, Frankreich) erhalten. Die Transfektionen wurden nach dem Verfahren von Franchi et al. (1986) durchgeführt. Die Zellen wurden in Dulbeccos modifiziertem Eagle-Medium (DMEM) mit 10% inaktiviertem fötalem Kälberserum (FKS) kultiviert. Zur Selektion der NHE-exprimierenden Zellen wurde das sogenannte "Säureabtötungsverfahren" von Sardet et al. (1989) verwendet. Die Zellen wurden zuerst 30 Minuten in einem NH₄Cl-haltigen bicarbonat- und natriumfreien Puffer inkubiert. Danach wurde das extrazelluläre NH₄Cl durch Waschen mit einem bicarbonat-, NH₄Cl- und natriumfreien Puffer entfernt. Im Anschluß daran wurden die Zellen in
35 einem bicarbonatfreien, NaCl-haltigen Puffer inkubiert. Nur diejenigen

Zellen, die NHE funktionell exprimieren, konnten in der intrazellulären Ansäuerung, der sie ausgesetzt wurden, überleben.

Charakterisierung von NHE-Hemmstoffen in bezug auf ihre
5 Isoformselektivität

Mit den obengenannten Maus-Fibroblastenzelllinien, die die Isoformen NHE-1, NHE-2 und NHE-3 exprimieren, wurden Verbindungen nach der von Counillon et al. (1993) und Scholz et al. (1995) beschriebenen
10 Vorgehensweise auf Selektivität gegenüber den Isoformen geprüft. Die Zellen wurden intrazellulär nach dem NH_4Cl -Prepulse-Verfahren und anschließend durch Inkubation in einem bicarbonatfreien $^{22}\text{Na}^+$ -haltigen Puffer angesäuert. Aufgrund der intrazellulären Ansäuerung wurde NHE aktiviert und Natrium wurde in die Zellen aufgenommen. Die Auswirkung
15 der Prüfverbindung wurde als Hemmung der EIPA (Ethyl-isopropylamilorid)-empfindlichen $^{22}\text{Na}^+$ -Aufnahme ausgedrückt. Die Zellen, die NHE-1, NHE-2 und NHE-3 exprimierten, wurden in einer Dichte von $5-7,5 \times 10^4$ Zellen/Näpfchen in Mikrotiterplatten mit 24
Näpfchen ausgesät und 24 bis 48 Stunden bis zur Konfluenz gezüchtet. Das Medium wurde abgesaugt und die Zellen wurden 60 Minuten bei 37°C im NH_4Cl -Puffer (50 mM NH_4Cl , 70 mM Cholinchlorid, 15 mM MOPS, pH
20 7,0) inkubiert. Anschließend wurde der Puffer entfernt und die Zellen wurden rasch zweimal mit dem Cholinchlorid-Waschpuffer (120 mM Cholinchlorid, 15 mM PIPES/Tris, 0,1 mM Ouabain, 1 mM MgCl_2 , 2 mM
25 CaCl_2 , pH 7,4) überschichtet und abgesaugt. Im Anschluß daran wurden die Zellen mit dem Cholinchlorid-Beladungspuffer (120 mM Cholinchlorid, 15 mM PIPES/Tris, 0,1 mM PIPES/Tris, 0,1 mM Ouabain, 1 mM MgCl_2 ,
2 mM CaCl_2 , pH 7,4, $^{22}\text{Na}^+$ (0,925 kBq/100 ml Beladungspuffer)) überschichtet und darin für 6 Minuten inkubiert. Nach Ablauf der
30 Inkubationszeit wurde der Inkubationspuffer abgesaugt. Zwecks Entfernung extrazellulärer Radioaktivität wurden die Zellen viermal rasch mit eiskalter phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) gewaschen.
Danach wurden die Zellen durch Zusatz von 0,3 ml 0,1 N NaOH pro
35 Näpfchen solubilisiert. Die zellfragmenthaltigen Lösungen wurden in Szintillationsröhrchen überführt. Jedes Näpfchen wurde noch zweimal mit 0,3 ml 0,1 N NaOH gewaschen und die Waschlösungen wurden ebenfalls

in die entsprechenden Szintillationsröhrchen gegeben. Die das Zellysate
enthaltenden Röhrchen wurden mit Szintillationscocktail versetzt und die in
die Zellen aufgenommene Radioaktivität wurde durch Bestimmung der β -
Strahlung bestimmt.

5

Literatur:

Counillon et al. (1993) Mol. Pharmacol. 44: 1041-1045

J. Membrane Biol. 120, 41-49

10

Franchi et al. (1986) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 9388-9392

J. Membrane Biol. 118, 193-214

Sardet et al. (1989) Cèll 56: 271-280

Scholz et al. (1995) Cardiovasc. Res. 29: 260-268

15

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines NHE-3-Inhibitors der Formel I und 5 g
Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit
2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abge-
füllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes
10 Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines NHE-3-Inhibitors der Formel I
mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt
15 erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines NHE-3-Inhibitors der Formel I,
20 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g
Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt
auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese
Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25 **Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines NHE-3-Inhibitors der Formel I mit 99,5 g
Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30 **Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg eines NHE-3-Inhibitors der Formel I, 4 kg Lactose,
1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in
üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg
35 Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg eines NHE-3-Inhibitors der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg NHE-3-Inhibitor der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

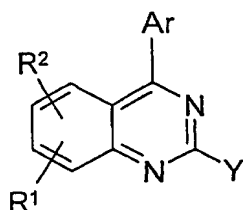
25

30

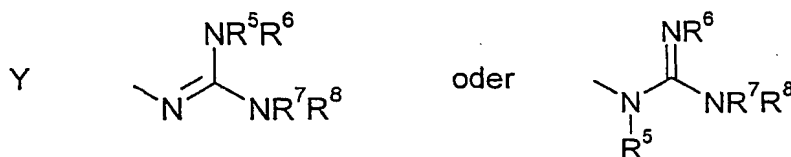
35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin



Ar unsubstituiertes oder einfach durch R^3 und/oder R^4 substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

$R^1, R^2,$

R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, CF_3 , OH, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , $NH-CO-A$, $NH-CO-Ph$, SA, SO_2-A , SO_2-A , SO_2-Ph , CN, OCF_3 , $CO-A$, CO_2H , CO_2A , $CO-NH_2$, $CO-NHA$, $CO-NA_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NA_2 oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal, CF_3 substituiertes Phenyl

A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I

$R^5, R^6,$

R^7, R^8 jeweils unabhängig voneinander H, A, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal, CF_3 substituiertes

Phenyl bedeutet, wobei R^5 und R^7 , R^5 und R^6 , R^7 und R^8 5-7-gliedrige Ringe bilden können,

5 sowie deren Salze und Solvate, mit der Maßgabe, daß Verbindungen, worin gleichzeitig R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die Bedeutung H aufweisen und keiner der Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 OH, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NH-CO-A, NH-CO-Ph, SA, SO-A, SO₂-A, SO₂-Ph, CN, OCF₃, CO-A, CO₂H, CO₂A, CO-NH₂, CO-NHA, CO-NA₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂ oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal oder CF₃ substituiertes Phenyl bedeuten, ausgenommen sind.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salze und Solvate als NHE 3-Inhibitoren.

15 3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Anwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

20 4. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels.

25 5. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hypertonie, von Thrombosen, ischämischen Zuständen des Herzens, des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls, ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen und zur Behandlung von Schockzuständen.

30 6. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen und zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.

35

- 5 7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Fettstoffwechsels oder gestörtem Atemantrieb.
- 10 8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ischämischer Niere, ischämischen Darmerkrankungen oder zur Prophylaxe von akutem oder chronischen Nierenerkrankungen.
- 15 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von bakteriellen und parasitären Krankheiten.
- 20 10. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt mindestens eines NHE-3-Inhibitors nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate.
- 25 11. Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen I1 bis I10
- | | | |
|----|--|----|
| | N-(6-Chlor-4-phenyl-chinazolin-2-yl)-N'-methyl-guanidin | I1 |
| | N-(6-Chlor-4-p-tolyl-chinazolin-2-yl)-N'-methyl-guanidin | I2 |
| | N-[6-Chlor-4-(2-nitro-phenyl)-chinazolin-2-yl]-N'-methyl-guanidin | I3 |
| 30 | N-[4-(2-Amino-phenyl)-6-chlor-chinazolin-2-yl]-N'-methyl-guanidin | I4 |
| | N-[6-Chlor-4-(4-methyl-2-nitro-phenyl)-chinazolin-2-yl]-N'-methyl-guanidin | I5 |
| | N-[4-(2-Amino-4-methyl-phenyl)-6-chlor-chinazolin-2-yl]-N'-methyl-guanidin | I6 |
| 35 | N-[6-Chlor-4-(2-nitro-phenyl)-chinazolin-2-yl]-guanidin | I7 |
| | N-[4-(2-Amino-phenyl)-6-chlor-chinazolin-2-yl]-guanidin | I8 |

N-[6-Chlor-4-(4-methyl-2-nitro-phenyl)-chinazolin-2-yl]-
guanidin 19

N-[4-(2-Amino-4-methyl-phenyl)-6-chlor-chinazolin-2-yl]-
guanidin 110

5

sowie deren Salze und Solvate.

12. Verbindungen nach Anspruch 1 als Arzneimittelwirkstoffe.

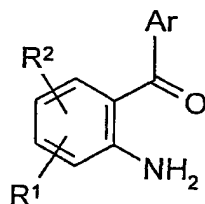
10

13. Verfahren zur Herstellung der 2-Guanidino-4-aryl-chinazoline der
Formel I sowie deren Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet,
daß man entweder

(a)

Verbindungen der Formel II

15



II

20

worin R^1 , R^2 und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit 1-Cyanguanidin oder einem entsprechend N-alkylierten oder N-
arylierten Cyanguanidin der Formel NC-Y umgesetzt, worin Y die in
Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist

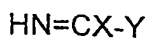
25

oder

(b)

anstatt einer Verbindung der Formel NC-Y eine Verbindung der
Formel III

30



III

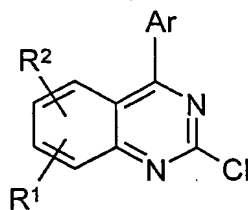
worin X -S-Alkyl, -S-Aryl, -O-Alkyl oder -OAryl bedeutet, mit einer
Verbindung der Formel II umgesetzt

35

oder

(c)

2-Chlor-4-arylchinazoline der Formel IV



IV

worin Ar, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben mit
einer Verbindung der Formel HY umgesetzt, worin Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist
und gegebenenfalls im Anschluß an die Schritte (a), (b) oder (c) eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze oder Solvate umwandelt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/09325

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/84 A61K31/517 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 131 187 A (A.MARXER) 28 April 1964 (1964-04-28) cited in the application column 1 -column 4	1,3,4, 12,13
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 94, no. 28, 1981 Columbus, Ohio, US; abstract no. 15668p, SHVEDOV,V.I.: "SYNTHESIS A. BIOLOGICAL PROPERTIES OF SOME HETEROCYCLIC DERIVATIVES OF GUANIDINE." XP002173600 cited in the application abstract & KHIM.FARM.ZH., vol. 14, no. 8, 1980, pages 38-43, USSR	1,3,12



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 December 2001

Date of mailing of the international search report

11/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/09325

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	<p>DE 100 19 062 A (MERCK) 25 October 2001 (2001-10-25) the whole document</p>	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/09325

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3131187	A	NONE	
DE 10019062	A	25-10-2001	DE 10019062 A1
			WO 0179186 A1
			25-10-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09325

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D239/84 A61K31/517 A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, PAJ, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 131 187 A (A.MARXER) 28. April 1964 (1964-04-28) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1 -Spalte 4	1,3,4, 12,13
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 94, no. 28, 1981 Columbus, Ohio, US; abstract no. 15668p, SHVEDOV, V.I.: "SYNTHESIS A. BIOLOGICAL PROPERTIES OF SOME HETEROCYCLIC DERIVATIVES OF GUANIDINE." XP002173600 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung & KHIM.FARM.ZH., Bd. 14, Nr. 8, 1980, Seiten 38-43, USSR	1,3,12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Dezember 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/12/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09325

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
E	DE 100 19 062 A (MERCK) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) das ganze Dokument	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09325

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 3131187	A		KEINE		
DE 10019062	A	25-10-2001	DE	10019062 A1	25-10-2001
			WO	0179186 A1	25-10-2001

THIS PAGE BLANK

THIS PAGE BLANK (USPTO)

App. No. 10/770,654
Filed: February 3, 2004
Inventor: HEINELT, et al.
Docket No. DEAV2003/0007 US NP
PRIOR ART